

ANNALES
DE
L'INSTITUT PASTEUR

ANCIENNES RECHERCHES

SUR LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DES SINGES

par M. NICOLLE.

(Avec la planche VI.)

Nous avions entrepris, en novembre 1890, étant assistant du regretté Quinquaud à Saint-Louis, une étude générale de la syphilis. Cette étude, qui devait se continuer « indéfiniment », s'est trouvée interrompue en octobre 1893, par notre départ pour Constantinople. Nous n'avons pas eu, depuis lors, le loisir de la reprendre et les résultats sont restés inédits. Ils comportent cependant quelque intérêt au point de vue historique, comme on le verra dans le résumé très bref que nous allons présenter.

Passons sur les recherches microscopiques, pratiquées avec des produits fort variés, qui ne nous ont rien révélé de précis (malgré l'emploi de méthodes multiples) et sur les essais de culture, également répétés et négatifs (mentionnons l'usage des « sacs », dans le péritoine du lapin, technique alors vraiment nouvelle).

De nombreuses inoculations, effectuées aussi avec des produits fort variés, n'ont été suivies daucun résultat, chez le chat, le cobaye, la souris et le pigeon. Chez le lapin (voies sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale et intra-oculaire), nous n'avons observé que l'apparition éventuelle de plaques alopé-

ciques desquamantes, après un mois, phénomène transitoire et accompagné d'émaciation. Chez les singes, par contre, les résultats (inoculation de chancres ou de ganglions primaires) se sont montrés presque constamment positifs, ainsi que le prouvent les observations que nous rapportons, en suivant l'ordre chronologique. Faisons remarquer que nous avons examiné les animaux avec grand soin et que, seuls, les symptômes indiqués sont apparus (les lésions des muqueuses accessibles, notamment, manquaient toujours).

SINGE I (*Macacus sinicus*, mâle). — La sérosité d'un chancre induré est inoculée, sur le côté droit du front, le 21 mai 1892 (scarifications quadrillées, occupant environ 1 cent. carré).

18 mai. Petite élévation papuleuse, *loco lœso*. — 25 mai. La papule brunit, s'indure et desquame. Ganglion rétro-maxillaire droit, dur et mobile. — 1^{er} juin. La papule a disparu. Deux ganglions, dans les régions sous-maxillaires. — 3 août. Apparition d'une petite-papule jaune pâle, sur le pubis. — 22 août. Ganglions dans les aisselles. Les poils s'arrachent très facilement (rien de tel, chez d'autres singes). — 13 septembre. Les ganglions sous-maxillaires diminuent de volume. — 27 janvier 1893. Hémiplégie droite. — 8 février. Mort. Aucune lésion des centres à l'autopsie. Tuberculose discrète (poumon droit, foie, rate). — En résumé, accident initial et manifestations secondaires fort légers ; la nature de l'hémiplégie demeure obscure.

SINGE II (*Macacus sinicus*, mâle). — La sérosité de deux chancres est inoculée, comme plus haut, le 14 juin 1892.

14 juillet. 5 papules miliaires, *loco lœso*, brunes et desquamantes. — 3 août. Papules disparues. Un ganglion sous-maxillaire droit. — 22 août. Hypertrophie des ganglions inguinaux et axillaires. — 23 septembre. Les poils s'arrachent très facilement. — 10 octobre. Mort. Dernièrement, le singe s'est sauvé et a bu du sublimé ; d'où intoxication assez lente, mais fatale. *Post mortem*, rien de spécial, sauf l'hypertrophie notable des ganglions mésentériques. — Mêmes réflexions que pour le cas précédent.

SINGE III (*Cercocetus fuliginosus*, femelle). — On insère des fragments de chancre, sous la peau de la cuisse gauche (face interne), le 26 juin 1892.

Il se développe un nodule du volume d'un pois, adhérant à la peau, laquelle devient cuivrée localement. — 21 juillet. Nodule plus grand ; surface squameuse et fendillée, d'où la pression fait sortir une sérosité incolore. Adénopathie inguinale gauche. — 6 août. Le nodule diminue et la peau pâlit ; au-dessus de la tuméfaction, papule lenticulaire, cuivrée et squameuse. Adénopathies inguinale droite et axillaire (bilatérale). Les ganglions inguinaux gauches, émulsionnés dans du bouillon, sont inoculés sous la peau des deux triangles de Scarpa d'un autre singe (*cercocetus* indéterminé), sans résultat. — 22 août. Dans l'aïne droite, deux papules semblables à celle indiquée plus haut. Ganglions sous-maxillaires des deux côtés. — 29 septembre. Le nodule initial et toutes les papules ont disparu. — 10 octobre. Adénopathies axillaires et sous-maxillaires plus accentuées. — 5 novembre. Adénopathie générale, très marquée dans les aisselles. — 8 avril 1893. Eruption

tion de papules cuivrées et desquamantes sur tout le corps (guérison rapide). — 19 octobre. L'animal se sauve et s'empoisonne avec des allumettes. Mort rapide. Rien de spécial à l'autopsie. — Donc, accident primitif et manifestations secondaires plus marqués que pour les deux singes précédents.

SINGE IV (*Cercocebus* indéterminé, mâle). — On broie dans du bouillon un ganglion primaire et on injecte l'émulsion sous la peau de la cuisse droite (face interne), le 18 décembre 1892.

29 décembre. Nodule induré au niveau de la piqûre de l'aiguille. Petit ganglion dans l'aine droite. — 8 janvier 1893. *Loco læso*, petite papule cuivrée, dure et squameuse, entourée d'un cercle incomplet, formé d'éléments semblables, mais confondus. Adénopathie inguinale gauche. — 11 janvier. Le cercle se complète. — 27 janvier. Disparition des lésions cutanées. Ganglions dans les deux aisselles. — 27 avril. Mort inopinée en quelques heures. Rien de spécial à l'autopsie. — Mêmes réflexions, somme toute, que pour les singes I et II.

SINGE V (*Cebus capucinus* mâle). — On broie un ganglion primaire dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau de la cuisse gauche (face interne), le 21 janvier 1893.

Rien, sauf une adénopathie inguinale, gauche, puis droite. — Résultat négatif, sans doute.

SINGE VI (*Macacus sinicus*, mâle). — On broie un chancre dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau du front (côté gauche), le 16 mars 1893.

28 mars. Nodule pisiforme, *loco læso*. — 15 avril. Tuméfaction, oblique en haut et en dehors (trajet de l'aiguille), formée de papules confluentes, violacées et squameuses. — 19 avril. Lésion régulièrement elliptique, mesurant 2 centim. 5 sur 1 centimètre, croûteuse sur toute sa surface et rappelant, *absolument* le chancre cutané de l'homme. Base très indurée. On fait tomber la croûte, pour dessiner l'exulcération qu'elle recouvre (figure, pl. VI). Ganglion précricoïdien. Une partie du chancre, excisée, est broyée dans du bouillon et l'émulsion injectée sous la peau d'un autre singe (*Cercocebus fuliginosus*), sans résultat. — 8 juin. Chancre quasi guéri (cicatrice type, lisse et superficielle). Adénopathie axillaire bilatérale. — 28 juillet. Deux plaques de Legendre, lenticulaires, au sourcil gauche et à la partie droite du front. Ces plaques sont indurées; elles montrent un centre croûteux, brun rougeâtre, légèrement érodé et suintant; leur bord offre une couleur gris rose. — 3 août. Les plaques précédentes ont disparu. Il en revient deux autres (sur chaque bosse frontale), qui durent environ quinze jours. — 26 septembre. Trois nouvelles plaques, deux au front, une à la racine du nez. — Observation interrompue par notre départ pour Constantinople. — Ici, accident primaire et accidents secondaires caractéristiques.

SINGE VII (*Macacus sinicus*, mâle). — On broie un chancre (vieux) dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau du front (côté gauche), le 8 avril 1893. — Résultat négatif.

SINGE VIII (*Cercocebus* indéterminé, mâle). — On broie un chancre dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau du front (côté gauche), le 27 mai 1893.

Après quinze jours, deux papules lenticulaires, violacées, dures et squameuses. — 20 juillet. Lésions stationnaires. — 26 septembre. Papules en

voie de disparition. Ganglion rétro-maxillaire gauche. Observation interrompue par notre départ pour Constantinople. — Résultats comparables sensiblement à ceux qu'ont fournis les singes I et II.

SINGE IX (*Cercopithèque* indéterminé, mâle). — On broie un chancré dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau du front (côté gauche), le 1^{er} septembre 1893. En même temps, un ganglion primaire est broyé avec du bouillon et 1/3 de l'émulsion injecté dans le péritoine.

Il se forme, *loco læso*, trois chancres types accolés; l'un, plus grand, du diamètre d'une pièce de 50 centimes, brun violacé, à fond gris sale et suintant; les deux autres, lenticulaires, de même couleur et croûteux. Ganglion préauriculaire droit et ganglions sous-maxillaires gauches plus volumineux. — 30 septembre. Les chancres sont confondus; une croûte épaisse, jaune foncé, les recouvre; sous cette croûte, se voit un *ulcus* gris rosé, à fond bombé (figure, pl. VI). — 17 octobre. La lésion s'étend en bas et en arrière, pendant qu'elle guérit au centre (cicatrice mince, lisse et luisante). Elle revêt maintenant l'aspect d'une *syphilide papulo-croûteuse* circinée. Ganglions cervicaux et axillaires. — Observation interrompue par notre départ pour Constantinople. Nous apprenons qu'une papule s'est développée à l'angle (lequel?) des paupières droites, en novembre. — Donc, accident primaire caractéristique; accidents secondaires malheureusement non suivis.

SINGE X (*Callitrix torquata*, femelle). — On broie des ganglions primaires dans du bouillon et on injecte l'émulsion sous la peau de l'abdomen (à gauche), le 15 septembre 1893.

À la fin du mois, tuméfaction allongée, faisant corps avec la peau (2 centimètres sur 0 cent. 5). — La suite des accidents n'a pas été notée, malheureusement, après notre départ.

Telles sont les observations que nous désirions faire connaître. Inutile de rien ajouter; les travaux des auteurs en ont ultérieurement confirmé et étendu les résultats.

Nous dévons les deux figures de la planche VI (et d'autres, que l'on n'a pas cru devoir publier) au talent de notre collègue V. Morax.

LES DÉRIVÉS DE L'ACIDE PHÉNOLARSINIQUE
(ARSENIC PENTAVALENT)
DANS LE TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES
ET DES SPIRILLOSES EXPÉRIMENTALES

RELATION
ENTRE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DES ACIDES ARSINIQUES
AROMATIQUES
ET LEUR CONSTITUTION

par E. FOURNEAU, A. NAVARRO-MARTIN et M. et M^{me} TRÉFOUEL.

INTRODUCTION

L'étude systématique des propriétés thérapeutiques des acides arsiniques aromatiques avait été négligée, jusqu'à ces derniers temps, en faveur de celle des arsénoïques qui, d'après Ehrlich et ses collaborateurs, sont doués d'une spécificité plus grande contre les parasites (trypanosomes et spirochètes). Ces savants ont montré en effet que l'atoxyl et tous ses dérivés contenant l'arsenic sous la forme d'acide n'ont aucune action trypanocide *in vitro*. Au contraire, l'acide arsénieux et les dérivés de l'arsenic trivalent (arsénoïques, oxydes d'arsine) agissent parfois à une dilution extrêmement grande (1/1.000.000 pour l'oxyde de phénolarsine).

Les résultats observés sur l'animal n'ont pu que confirmer Ehrlich dans l'opinion favorable qui se dégageait pour lui des essais *in vitro*. En effet, les belles recherches sur les spirilloses entreprises (par Hata) à l'Institut de Francfort ont établi la supériorité thérapeutique de quelques arsénobenzènes par rapport aux acides arsiniques correspondants. Enfin, d'après Ehrlich, ces derniers donnent lieu, aux doses efficaces, à des troubles nerveux (amaurose chez l'homme, phénomènes giratoires chez les souris : souris danseuses).

Ces idées et ces hypothèses d'Ehrlich ne sont pas sans soulever quelques objections qui ont été exposées par l'un de nous dans ces *Annales* (35, p. 581) et que nous pouvons résumer ainsi :

1^o L'action *in vitro* n'implique pas nécessairement l'action *in vivo*. Il existe, en effet, des acides arsiniques plus actifs *in vivo* que certains arsénoïques (Ehrlich et Hata) [1].

2^o Il n'est pas démontré que les accidents nerveux sont exclusivement sous la dépendance d'une fonction acide arsénique et on peut imaginer que le déplacement des fonctions existantes ou l'introduction de fonctions nouvelles dans le noyau des acides arsiniques peut détourner ces derniers du système nerveux.

En fait, comme on le verra plus loin, s'il est exact que beaucoup d'acides arsiniques ont une action sur les nerfs, il existe des dérivés de ces acides qui en sont complètement dépourvus. Ainsi se trouve confirmé le point de vue de l'un de nous.

3^o C'est par l'effet d'un pur hasard que le 606 s'est montré être le plus efficace des remèdes contre les spirochètes. Aucun de ses isomères ne le vaut. Ce qui revient à dire que si la nitration de l'oxaryl-atoxyl, première étape de la fabrication du 606, avait fixé la position nitrée en ortho par rapport à la fonction arsénique, au lieu de la fixer en métâ, la théorie d'Ehrlich s'effondrait, car le dérivé aminé en ortho est très peu actif.

Mais il y a d'autres raisons, au moins aussi fortes, qui devraient orienter les chercheurs plutôt dans la voie des acides arsiniques que dans celle des arsénoïques. Quelques remarquables qu'aient été les résultats pratiques des travaux d'Ehrlich sur les composés arsénoïques, on ne peut en tirer que des renseignements très vagues quant à l'influence qu'exercent la nature et la position des chaînes latérales sur l'action thérapeutique d'un noyau déterminé. Toutes les investigations sur les arsénos sont, en effet, entachées d'erreurs, et cela, tout simplement, parce qu'il est à peu près impossible de les obtenir à l'état de pureté. Quand on voit, par exemple, que

(1) En outre le novarsénobenzol n'agit presque pas *in vitro*; la fonction arsénio n'est donc pas suffisante à elle seule.

des échantillons d'arsphénamine (606, arsénobenzol) peuvent avoir une toxicité variant entre 0,08 et 0,20 par kilo d'animal, suivant la manière dont ils sont préparés, on se rend compte immédiatement de l'inanité des résultats fournis par des essais comparatifs : l'écart de toxicité entre des arsénobenzols de même constitution mais de deux fabrications différentes pouvant être beaucoup plus grand que celui qui existe entre l'un d'eux et un arséno-isomère.

La nécessité d'opérer sur des produits purs, toujours identiques à eux-mêmes, nous aurait donc conduits à instituer, de toute façon, des recherches systématiques sur les acides arséniques. Les résultats que nous avons déjà obtenus sont des plus intéressants et nous confirment dans l'opinion qu'il convient d'engager désormais les recherches dans cette voie si l'on veut y voir clair dans l'influence vraiment déconcertante que non seulement le remplacement d'une fonction par une autre, mais son simple déplacement, peut exercer sur les propriétés thérapeutiques d'une substance déterminée. Cette opinion, qui, nous l'avons dit, avait déjà été défendue par l'un de nous dans un cours de chimiothérapie fait à Madrid en 1917 et publié plus tard (1), a guidé également des chimistes américains (2). Ces auteurs se sont attaché, de préférence, à déterminer l'influence des substitutions portant sur les chaînes fixées à la fonction aminée de l'atoxyl. Ils ont exécuté un travail chimique considérable, mais malheureusement sans grande portée théorique, car les essais thérapeutiques ou physiologiques manquent, exception faite de deux ou trois portant sur les innombrables corps préparés.

Nos propres investigations ont surtout été dirigées dans le sens, indiqué plus haut, des changements d'ordre toxique et thérapeutique apportés par l'éloignement ou le rapprochement de fonctions diverses introduites dans la molécule de l'acide phénylarsinique. En un mot, nous avons tenté de faire, dans la série de l'arsenic, quelque chose d'analogue — toutes proportions gardées — au remarquable travail de MM. Nicolle et

(1) E. FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*. J. Baillière, Paris, 1921.

(2) JACOBS et HEIDELBERGER. *J. Pharm. Exp. Ther. Proc.*, 1919, p. 43 (voir plus loin à Tryparsamide).

Mesnil (1) sur les matières colorantes de la série de la benzidine.

Parmi les corps étudiés, plusieurs étaient connus, mais, comme ils ne se trouvent pas dans le commerce, nous avons été obligés de les préparer nous-mêmes. Nous nous sommes efforcés de les obtenir dans un grand état de pureté, précaution tout à fait essentielle comme on peut en juger par l'exemple suivant : tandis qu'Ehrlich avait établi la dose toxique de l'amino-oxyphénylarsinate de soude (189) au voisinage de 0,025 pour une souris de 20 grammes, observant déjà à cette dose des accidents nerveux, nous avons pu éléver la quantité tolérée jusqu'à 0,035 sans qu'il se manifestât aucun phénomène toxique apparent. Nous avons constaté qu'il était nécessaire et suffisant de faire cristalliser une ou deux fois le sel de soude pour arriver à un degré de pureté à partir duquel la toxicité ne change plus.

Nous devons noter enfin une observation très curieuse. Si nous prenons le même acide que tout à l'heure (acide oxyaminophénylarsinique), même à l'état de grande pureté, et que nous en préparions une solution titrée neutre avec la quantité calculée de carbonate de soude, la solution que nous obtenons ainsi est plus toxique que celle qu'on obtient en dissolvant dans l'eau la quantité correspondante de sel de soude isolé et recristallisé. La différence atteint et dépasse quelquefois un tiers.

Les renseignements sur la préparation, la toxicité et l'action thérapeutique des acides arsiniques sont épars dans la littérature. Etant donnée l'importance que ces substances sont susceptibles d'acquérir, tout au moins comme matières premières, il nous a semblé utile de rassembler tous les éléments qui y sont relatifs en les faisant suivre de nos propres observations chaque fois que nous avons pu les essayer nous-mêmes. Nous présentons ainsi une espèce de monographie assez complète des acides arsiniques aromatiques, la bornant naturellement à ceux avec lesquels des essais thérapeutiques ont été effectués, les autres n'ayant aucun intérêt pour nous, du moins en ce moment.

(1) NICOLLE et MESNIL. Ces *Annales*, 20, juin-juillet 1906.

* * *

Nos recherches ont porté principalement sur les corps suivants : les trois acides oxyphénylarsiniques : *ortho*, *meta* et *para* ; les trois acides aminophénylarsiniques, dont l'un, l'acide *p*-amino, est connu, on le sait, sous le nom d'atoxyl ; quelques acides diaminophénylarsiniques, oxyaminophénylarsiniques, triaminophénylarsiniques, diamino-oxyphénylarsiniques, dioxyphénylarsiniques.

Enfin, nous avons étudié un certain nombre de dérivés acétylés (amides) des corps précédents, par exemple les acides acétyloxyaminophénylarsiniques, les uréthanes des *p*- et *m*-aminobenzamides de l'acide aminoxyphénylarsinique, les urées correspondant à ces amides, les amides aminobenzoylées elles-mêmes, etc.

Une fois pour toutes nous donnerons la dose maxima tolérée (celle qui ne tue pas l'animal et, dans le cas où le produit détermine des troubles nerveux, celle à partir de laquelle apparaissent ces troubles) pour une souris de 20 grammes. Nous désignerons cette dose par : *D.M.T.* La dose curative : *C.T.*, est celle qui guérit définitivement les souris.

I. — ACIDE PHÉNYLARSINIQUE DÉRIVÉS HALOGÉNÉS ET NITRÉS

ACIDE PHÉNYLARSINIQUE : $C_6H_5AsO_3H_3$.

Préparation. — Action du chlorure d'arsenic sur le mercure-phényle et transformation de la fonction chlorure d'arsine en fonction acide arsinique par $NaOH$ et H_2O^* (1). Action de l'arsénite de sodium sur le chlorure de diazobenzène (Réaction de Barth) [2].

L'acide phénylarsinique a été essayé par Schulz et Igers-

(1) LACOSTE et MICHAELIS. *Ann. Liebig*, 201, p. 203. *Ber.*, 27, p. 265.

(2) D. R. P. 264.924.

heimer (1) au point de vue de sa toxicité, et par Plimmer et Thompson (2) sur le nagana expérimental des souris. Ces auteurs montrent que la dose de 1 cent. cube d'une solution à 1/400 (0,0025), répétée une ou deux fois, diminue le nombre des trypanosomes chez les animaux traités. Les résultats ont été meilleurs chez des souris ayant eu des rechutes après un traitement par l'atoxyl, car on réussissait à faire disparaître les trypanosomes de la circulation; mais aucun animal n'a survécu, le produit étant toxique à la dose efficace : 0,0025-0,0050 en deux fois.

Les essais que nous avons faits confirment ces résultats.

ACIDE 3-5-DICHLOROPHÉNYLARSINIQUE : $C_6H_3(Cl)_{3-5}(AsO_3H_2)_1$.

Préparé par Karrer (3) en diazotant l'acide aminodichlorophénylarsinique.

Est toxique à environ 0,004 pour une souris de 20 grammes. Il détermine, en outre, un ictere intense.

ACIDE 3-5-DICHLORO-4-IODOPHÉNYLARSINIQUE :

$C_6H_3(Cl)_{3-5}[I]_4(AsO_3H_2)_1$.

S'obtient en traitant le diazo de l'acide dichloroaminophénylarsinique par KI.

Est aussi toxique que l'acide iodé non chloruré (p-iodophénylarsinique), 0,0005 pour une souris de 20 grammes. Il détermine en outre, chez les souris, un ictere intense et de longue durée. Les dérivés halogénés où l'halogène occupe la position para paraissent plus toxiques que ceux qui sont halogénés en *meta* ou en *ortho* (4). Il faut noter que Karrer a préparé les dérivés iodoso et iodophénylarsinique; ils sont à peu près aussi toxiques que le dérivé iodé, mais l'iodo ne détermine pas d'ictère.

(1) *Archiv f. exp. Path. Ph.*, **2**, 1879, p. 147. *Ibid.*, **61**, 1909, p. 48.

(2) *Pr. Royal Society*, **69**, 1907, p. 505.

(3) *Ber.*, **47**, 1914, p. 1789; *Ber.*, **42**, 1909, p. 2953.

(4) *Arch. di pharm. sper.*, **8**, 1909, p. 395. *Ibid.*, **2**, 1911, p. 47. *Ibid.*, **42**, 1914, p. 1. *Ber.*, **41**, 1908, p. 1856. D. R. P. 203, 449. *Ber.*, **43**, 1910, p. 534 et **47**, 1914, p. 96, 1779.

ACIDE P-NITROPHÉNYLARSINIQUE.

Ce produit fait disparaître temporairement les trypanosomes de la circulation périphérique des souris infectées par le *T. Brucei*, mais il est plus toxique que l'acide phénylarsinique (1).

II. — ACIDES OXYPHÉNYLARSINIQUES

ACIDE P-OXYPHÉNYLARSINIQUE (253) : $C_8H^4(OH)_4(AsO^3H^2)_4$.

Préparation. — Diazotation de l'acide anilarsinique en solution sulfurique et chauffage au bain-marie.

Action de l'acide arsinique sur le phénol (2). Arsénite de sodium sur l'aminophénol diazoté (3).

Ehrlich donne comme dose toxique pour une souris de 20 grammes : 1 cent. cube d'une solution à 1/75, soit 0,013. D'après Breinl et Nierenstein, l'introduction d'un OH a une influence nette dans le sens d'une diminution de toxicité de l'acide phénylarsinique, mais les propriétés parasiticides paraissent être diminuées. Ces auteurs trouvent même que l'action de ce produit est nulle. Par contre, dans l'ouvrage de Bertheim, on trouve la phrase suivante : « Le groupement $(OH)C^6H^4As$ = est devenu important au point de vue biologique. » Mais Bertheim semble s'appuyer sur l'exemple du salvarsan qui contient effectivement un OH.

Nous avons essayé l'acide p-oxyphénylarsinique sur le nagana expérimental des souris. Le résultat de nos essais est très différent de celui obtenu par Breinl et Nierenstein. L'oxyphénylarsinate de soude possède une action trypanocide plus élevée que celle de l'atoxyl, du moins sur la souris (4),

(1) PLIMMER et THOMPSON. *Proc. Roy. Soc.*, 79, 1909, p. 505.

(2) D. R. P. 205616. *Centralblatt*, 1, 1909, p. 807.

(3) D. R. P. 250264, C. 2, 1912, p. 882. BARROWCLIFF, PYMAN. *Chem. Soc.*, 93, 1895. D. R. P. 205449 et D. R. P. 223796. BERTHEIM, B. 41, 1854.

(4) L'oxyphénylarsinate de sodium essayé sur l'homme par le Dr Blanchard s'est montré, par contre, peu efficace et assez toxique, dans tous les cas inférieur à l'atoxyl (communication particulière).

ainsi qu'on peut s'en convaincre en examinant le tableau suivant et en le comparant à celui qui correspond à l'atoxyl et que l'on verra plus loin.

SOURIS N°	DOSES	RÉSULTATS
1	0,001	Action nulle.
2	0,002	Guérie pendant 10 jours.
3	0,005	Guérie définitivement.
4	0,010	Guérie définitivement, choréique les 12 premiers jours après traitement, puis redevient normale.

La toxicité est bien celle qui a été indiquée par Ehrlich, c'est-à-dire environ 12 à 13 milligrammes. C/T = 1/2 à 1/3.

ACIDE O-OXYPHÉNYLARSINIQUE (1) [261] : $C_6H_4(OH)_2(AsO_3H_2)_4$.

Préparation. — Décomposition par HCl étendu du diazoïque de l'acide ortho-aminophénylarsinique. Le sel de soude cristallise avec 4 H₂O.

Le 261 a une certaine action sur les trypanosomes, mais, aux doses tolérées, on n'arrive pas à guérir une souris infectée. Une souris ayant reçu 0 gr. 010 meurt après huit heures sans être débarrassée de ses parasites; avec 0,005, on observe des troubles nerveux vers la onzième heure après l'injection, et, à ce moment, les trypanosomes ont disparu; la souris meurt après seize heures, intoxiquée. 0,003 font diminuer momentanément la quantité de parasites, mais l'animal meurt infecté vers la quinzième heure.

ACIDE M-OXYPHÉNYLARSINIQUE (2) [264] : $C_6H_4(OH)_2(AsO_3H_2)_4$.

Préparation. — Décomposition du diazoïque de l'acide meta-aminophénylarsinique.

Cette substance ne semble pas avoir été essayée avant nous. Nous avons trouvé 0,007 comme D. M. T.; avec 0,002 on guérit

(1) JACOB et HEIDELBERGER. *J. of the Am. Ch. Soc.*, 1919, p. 1440.

(2) JACOB et HEIDELBERGER. *Ibid.*

définitivement une souris de 20 grammes infectée de nagana (15 parasites par champ au moment de l'injection); avec 0,001 on observe une rechute le cinquième jour. C. T = 1/3.

ACIDE DICHLORO-3-5-OXY-4-PHÉNYLARSINIQUE :



Préparation. — Action de l'hypochlorite de sodium sur le 4-oxyphénylarsinate de soude (1).

A été étudié par Ehrlich et Hata sur la fièvre récurrente. Suivant ces auteurs, la dose tolérée est d'environ 0,014 pour une souris de 20 grammes. La dose efficace est de 0,010. Ce produit donne des souris danseuses (2).

Comme on peut s'en rendre compte en comparant ces résultats à ceux que nous avons observés, l'introduction du chlore dans la mol. de l'acide oxyphénylarsinique aurait une action défavorable, mais pour pouvoir l'affirmer il faudrait que nous eussions nous-mêmes essayé le dérivé chloré.

ACIDE ACÉTYLPARAOXYPHÉNYLARSINIQUE (267) :



Préparation. — Acétylation de l'acide paraoxyphénylarsinique (3).

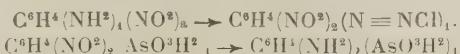
Dose maxima tolérée	0,014
Dose curative	0,004
Rapport C/T	$\frac{4}{3 \text{ à } 4}$

L'acétylation a une influence nettement favorable.

Acides aminophénylarsiniques.

ACIDE O-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (4) (254) : $C_6H^4(NH^2)_2(AsO^3H^2)_4$.

Préparation. — Diazotation de l'o-nitraniline et traitement par l'arsénite de soude. Réduction par SO^4Fe et $NaOH$.



(1) D. R. P. 233430, C. 2, II, p. 172-173.

(2) EHRLICH et HATA, p. 36 (p. 49, éd. allemande).

(3) BARROWCLIFF, Pyman (Soc. 93, 1895).

(4) BENDA, Ber., 1911, 44, p. 3304.

Cet acide est à la fois plus toxique et moins actif que ses isomères (1). Il est très instable vis-à-vis de l'iode et perd facilement son arsenic. D'après Nierenstein, il est inactif sur les trypanosomes. Nous avons observé une certaine action, mais aux doses déjà mortelles : D. M. T. = 0,003. La dose de 0,002 n'a pas d'action sur les trypanosomes.

ACIDE M-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (240) : $C_6H_4(NH_3)_2(AsO_3H_3)_4$.

Préparation. — Diazotation de la m-nitraniline (Barth-Schmidt). Réduction par l'amalgame de sodium ou, avec de mauvais rendements, par SO_4^2-Fe et $NaOH$ (2).

Cet acide, contrairement au précédent, est caractérisé par une grande stabilité; c'est ainsi que l'eau de brome fournit un acide bromé aminé au lieu de faire sauter l'arsenic. Nierenstein a essayé l'acide meta, mais l'a trouvé inférieur (action fugace) au para. Il ne donne aucune indication sur les doses.

Suivant nos expériences, la D. M. T. = 0,0045 (souris de 20 grammes). Nous avons traité 3 souris naganées : une avec 0,010 qui est morte trois jours après l'injection sans trypanosomes, mais avec des phénomènes choréiques; une deuxième souris, ayant reçu 0,005, a été débarrassée de ses parasites pendant douze jours; la dose de 0,002, injectée à la troisième souris n'a permis d'obtenir qu'un léger retard de la mort (2 jours) sur les témoins et le sang n'a été à aucun moment libéré de parasites.

ACIDE PARA-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (ATOXYL).

L'histoire de l'atoxyl est trop connue pour que nous ayons à y revenir en détail; nous nous bornerons à indiquer les chiffres des doses toxiques et des doses actives, car, d'une part, ils sont épars dans beaucoup de publications et, d'autre part, on pourra comparer ainsi ce produit à tous ceux que nous avons mis en expérience.

(1) Cf. p. 573. BERTHEIM. *Organische Arsenverbindungen*, 1913, p. 76.

(2) BERTHEIM. *Ber.*, 44, p. 1656. — BENDA. *Ber.*, 44, p. 3299. — MICHAELIS. *Ber.*, 27, p. 263; *Ann. Liebig*, 320, p. 294.

D'après Roëhl (1), la D.M.T. par kilo d'animal (injection sous la peau) est : souris, 0,07; rat, 0,17; cobaye, 0,08; lapin, 0,07; chien, 0,01.

Les doses toxiques données par Blumenthal (2) sont trop élevées : 0,40, injection sous la peau; 0,20, injection intraveineuse (par kilo de lapin).

Action sur les trypanosomes. — Avec l'atoxyl on a pu, dans les cas les plus favorables, observer des guérisons dans la proportion de 40 p. 100 (Roëhl). Browning (3) a même obtenu des chiffres inférieurs pour la même infection (nagana des souris), 8 p. 100. Beaucoup de souris meurent intoxiquées après avoir reçu la dose minima thérapeutique. La dose la plus favorable, suivant les divers expérimentateurs, paraît être 1/300, c'est-à-dire 0,0033 pour une souris de 20 grammes. Le tableau suivant, emprunté à Browning, donne le résultat du traitement du nagana expérimental chez un grand nombre de souris.

DOSES ATOXYL	GUÉRIES	RECHUTES	JAMAIS libérées de parasites	INTOXIQUÉES	TOTAL des souris traitées
1/200-1/250 . . .	4	8	3	10	22
1/300	5	30	16	18	69
1/250-1/450 . . .	0	8	5	1	14

Comme on le voit, on peut obtenir des guérisons, mais seulement au coût d'un grand nombre d'intoxications et de rechutes.

D'après Laveran (4), l'atoxyl est inactif sur les infections expérimentales dues au *T. congolense*, et presque inactif sur le *T. dimorphon*. — Plimmer et Thompson (5) [nagana expéri-

(1) ROEHL. *Zeitsch. f. Immunit.*, **1**, 1909, p. 633.

(2) BLUMENTHAL. *Berl. klin. Woch.*, 1902.

(3) BROWNING. *J. of Path. and Bact.*, **12**, 1908, p. 536.

(4) LAVERAN. *Bull. Soc. Path. exot.*, **2**, 1909, p. 526.

(5) PLIMMER et THOMPSON. *Proc. Roy. Soc.*, **79**, 1907, p. 505.

mental] des rats signalent une action passagère favorisant la création des races arséno-résistantes. Les mêmes observations ont été faites dans le traitement des infections du cobaye par le *T. Ugandæ* (type *Brucei*). — Lafont et Dupont (1) ont de bons résultats, avec ce médicament, sur l'infection produite sur le cobaye par les *T. rhodensiense* et *gambiense*. Des doses de 0,15-0,20 par kilo amènent une guérison définitive. — L'atoxyl a été essayé, sans beaucoup de succès, par Léger et Tégera (2) sur l'infection expérimentale des souris due au *T. venezuelense*.

Malgré ces résultats peu favorables, l'atoxyl n'en est pas moins très employé dans le traitement des trypanosomiases humaine et animale. Bien mieux, c'est le seul médicament arsenical dont l'usage se soit maintenu (souvent associé à celui de l'émétique). On peut être certain que si l'atoxyl avait été trouvé récemment, on n'aurait pas songé à l'utiliser sur l'homme, car beaucoup de composés arsenicaux lui sont très supérieurs quand on les fait agir sur l'animal.

ACIDE N-P-DIMÉTHYLAMINOPHÉNYLARSINIQUE (3) :

$$[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_4 \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{AsO}_3\text{H}_2)_4$$

Cet acide, préparé par Michaelis (4) en oxydant le produit de l'action du chlorure d'arsenic sur la diméthylaniline, est à la fois plus毒ique que l'atoxyl et moins actif (5). La méthylation de la fonction aminée a donc une action nettement défavorable.

ACIDE 3-MÉTHYL-4-ANILARSINIQUE [KHARSINE] (6).

La kharsine a été surtout préconisée en Angleterre pour remplacer l'atoxyl ; elle est un peu plus毒ique que l'atoxyl et ne paraît pas avoir sur lui une supériorité marquée.

(1) LAFONT et DUPONT. *Bull. Soc. Path. exot.*, 8, 1915, p. 37.

(2) LÉGER et TÉGERA. *Bull. Soc. Path. exot.*, 13, 1920, p. 7.

(3) *Ber.*, 41, 1908, p. 1514. D. R. P. 200.065.

(4) *Ann. Lietig*, 320, 1902, p. 295.

(5) BREINL. *Ann. de Méd. trop. et Parasit.*, 403, 1909, p. 3.

(6) D. R. P. 219.210. E. P. 15.937. *Ber.*, 41, 1903, p. 931. — BENDA. *Ber.*, 41, 1908, p. 1760. — PYMAN. E. P., 1908, 853.

Dérivés des acides aminophénylarsiniques.

Dans le brevet D. R. P. 191.548, on trouve la phrase suivante :

L'introduction d'un reste acide modifie notablement l'action toxique. Certains de ces restes, par exemple : le phénoxyacétique, augmentent la toxicité, tandis que d'autres, en particulier le reste phthalique, le diminuent dans une forte proportion. Des recherches sur les trypanosomiases montrent que les dérivés acétylés agissent mieux que les acides aminés libres.

Les produits décrits dans ce brevet sont : les dérivés formylés, acétylés, phtalylés, butyrylés, chloracétylés, benzoylés, l'amide malonique et l'urée. Aucun chiffre n'est donné, ni relativement aux doses toxiques, ni aux doses curatives. Seule l'arsacétine paraît avoir été retenue.

ARSACÉTINE.

Préparée pour la première fois par Ehrlich et Bertheim, l'arsacétine a été essayée par Browning (1), Moore, Nierenstein et Todd (2), Breinl. Elle est moins toxique chez les animaux très sensibles à l'atoxyl (chiens), mais la différence de toxicité n'est pas aussi appréciable chez le cheval ou chez le cobaye. Quand on s'adresse à la souris comme animal d'expérience, l'influence de l'acétylation du groupe aminé se fait sentir d'une manière appréciable. Ainsi une souris de 20 grammes peut supporter des doses d'acétylatoxyl de 0,025-0,033, qui permettent, d'après Browning (1), d'obtenir 93 p. 100 de guérisons chez les souris infectées de nagana, tandis qu'avec l'atoxyl, comme on l'a vu, on ne peut dépasser 8 p. 100 (dose employée : 0,002 à 0,003).

Cependant les résultats obtenus avec l'arsacétine chez les grands animaux ne sont pas supérieurs à ceux que donne l'atoxyl. En outre, l'acétylatoxyl provoque facilement des troubles nerveux (souris danseuses — amaurose chez l'homme). Son emploi a été abandonné.

(1) BROWNING. *Brit. med. Journ.*, 16 novembre 1907.

(2) MOORE, NIERENSTEIN et TODD. *Ann. de Med. trop. et Parasit.*, 2, 1908, p. 269.

ORSUDAN : 4-ACÉTAMINO-3-MÉTHYLPHÉNYLARSINATE DE SODIUM.

Il a été proposé par Pymann et Reynolds (1). C'est le dérivé acétylé de la kharsine. Il est beaucoup moins toxique que cette dernière. Sur la souris, la dose de 0,025 est active; les parasites disparaissent à la suite d'une seule injection, mais on observe des récidives. Deux rats ont eu des rechutes cent vingt-cinq jours après avoir reçu la dose de 0,075; un autre après cent cinq jours avec une dose de 0,06. Chez les cobayes (*T. Gambiense*) les parasites disparaissent toujours après la première injection de 0,025, mais on observe des récidives (2).

L'orsudan est, paraît-il, assez employé dans le traitement de la dourine des chevaux, en association avec l'émétique.

MÉTHÉNYL-ATOXYL : $(CH_2N)_4C_6H^4(AsO^3NaH)_4$.

Combinaison du formol et de l'atoxyl.

Ce produit a été essayé par Breinl et Nierenstein (3) sur les rats infectés de *T. Evansii*; ils ont observé une disparition temporaire des parasites à la suite de 2-3 injections de 0,025, mais non seulement on n'obtient pas de guérisons définitives avec cette combinaison, mais encore elle détermine des abcès aux points de l'injection.

1-2-OXYBENZYLIDÈNE-ATOXYL :
 $(OH)_2C_6H^4(CH=N)_4C_6H^4(AsO^3NaH)_4$.

Combinaison de l'atoxyl et de l'aldéhyde salicylique.

Breinl et Nierenstein (4) ont également étudié cette substance, préparée dans le but d'introduire l'atoxyl à l'état naissant dans l'organisme, dans l'espoir que, par hydrolyse, elle libérerait à la fois de l'acide salicylique et de l'atoxyl, l'acide

(1) *Chem. Soc. Trans.*, 1908, **93**, 1181. *Eng. Pat.*, 1908, p. 855.

(2) BREINL et NIERENSTEIN. *Ann. de Méd. trop. et Parasit.*, **3**, III, 1909.

(3) *Ibid.*

(4) *Ibid.*

salicylique devant agir en même temps comme désinfectant interne.

Les expériences montrent que chez le rat infecté par le *T. Brucei*, même la dose élevée de 0,025 pour 170 grammes d'animal n'amène pas la disparition des parasites du sang.

OXYBENZYLIDÈNE-ATOXYL-1-4.

(Dérivé de l'aldéhyde p-oxybenzoïque). Condensation de l'oxybenzaldéhyde avec l'atoxyl (1).

Sur 33 rats traités par Browning (2) soit avec ce produit, soit avec l'arsacétine, 31 ont été guéris, soit 93 p. 100 de guérisons. Les résultats sont donc bons; il semble que l'influence d'une fonction phénolique en para, même en dehors du noyau portant l'arsenic, se fasse ici sentir. Le même auteur admet que la condensation de l'aldéhyde p-oxybenzoïque avec l'atoxyl peut se faire dans le corps de l'animal; en effet des souris nourries pendant plusieurs jours avec des biscuits contenant ledit aldéhyde supportent une dose de 1/100 de gramme d'atoxyl, et cela ne peut s'expliquer que par la formation d'une combinaison peu毒ique. Les doses employées par Browning sont: 0,025 à 0,033.

TRIOXYBENZYLIDÈNE ATOXYL.

Combinaison de l'aldéhyde phloroglucinique avec l'atoxyl (3). Ce produit n'agit pas sur les trypanosomiases.¹

AZOPHÉNOLATOXYL (4): $\text{OH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{N}=\text{N})_{1 \cdot 4'} \text{C}_6\text{H}_4 \cdot (\text{AsO}_3\text{H}_2)_{1'}$.

AZONAPHTOLATOXYL (5).

Aucun de ces deux derniers produits n'agit.

(1) D. R. P. 193.542.

(2) *Brit. med. Journ.*, 16 novembre 1907.

(3) EHRLICH. *Ber.*, 42, p. 28. — BREINL et NIERENSTEIN. *Ann. de Méd. trop. et Parasit.*, 3, 1909, p. 403.

(4) BARROWCLIFF. *Chem. Soc.*, 93, 1908, p. 1893.

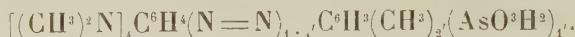
(5) *Ibid.*

ACIDE PHÉNAZINEDIARSINIQUE (1) :



Ce produit n'a aucune action sur les trypanosomiases.

ACIDE 4-DIMÉTHYLAMINO-2-MÉTHYLAZOBENZÉNARSINIQUE :



Cet azoïque a une légère action sur les T., mais, s'il en fait diminuer le nombre, il n'arrive pas à guérir les rats qui meurent généralement après quelques jours (2).



Amide benzènesulfonique de l'atoxyl.

Préparée par Mouneyrat (3). Il est un peu moins toxique que l'atoxyl, chez les souris, et ces animaux supportent 0,004 (pour 15 grammes). Il l'est encore beaucoup moins pour le rat : 0,5, le cobaye : 0,08-10, le lapin : 0,50 (par kilogramme d'animal). Il n'a presque pas d'action sur les trypanosomiases.

MÉTHYLÈNESULFOXYLATE DE L'ATOXYL :



D'après Abelin (4), l'introduction d'un groupe méthylène sulfonique diminue la toxicité de l'atoxyl. Les souris tolèrent des doses deux fois supérieures à celle de cette dernière, mais s'il paraît indubitable que l'action thérapeutique du dérivé sulfoné est inférieure à celle de l'atoxyl, elle n'a pu être déterminée avec certitude.

(1) *Ibid. NIERENSTEIN. Ann. Trop.*, 4, 1909, p. 405.

(2) BARROWCLIFF. *Loc. cit.* — BREINL et NIERENSTEIN. *Ann. de Méd. trop. et Parasit.*, 3, 1909.

(3) Brev. fr. 401.586, 1908. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 4 juin 1909.

(4) *Bioch. Zeits.*, 78, 1917, p. 191.

URÉE ASYMÉTRIQUE DE L'ATOXYL (1) : $(\text{AsO}^3\text{H}^2)_4 \cdot \text{C}^6\text{H}^4(\text{NH} \cdot \text{CONH}^2)_4$.

L'urée asymétrique de l'atoxyl se prépare en traitant l'atoxyl par du cyanate de potasse en solution aqueuse en présence d'acide acétique. Cette urée serait caractérisée — d'après le brevet allemand — par une grande diminution de la toxicité, relativement à la matière première. Chez la souris, elle est moins毒ique que l'arsacétine, car l'animal supporte des doses supérieures à 0,012. Même chez le lapin, l'urée est moitié moins毒ique que l'arsacétine. L'action thérapeutique serait également plus forte, car une seule dose suffit à guérir définitivement les souris dans la grande majorité des cas. Malgré ces résultats favorables cette urée n'a pas été employée.

URÉE SYMÉTRIQUE DE L'ATOXYL (2) : $[(\text{AsO}^3\text{H}^2)_4 \cdot \text{C}^6\text{H}^4(\text{NH})_{4-4}]^2\text{CO}$.

Est également moins毒ique que l'atoxyl, mais ses propriétés curatives sont nulles.

ALLYL THiocARBAMINO P-ANILARSINIQUE :
 $(\text{CH}^2 = \text{CH} \cdot \text{CH}^2 \cdot \text{NH} \cdot \text{CS} \cdot \text{NH})_4 \cdot \text{C}^6\text{H}^4(\text{AsO}^3\text{H}^2)_4$.

Condensation de la thiosinamine avec l'atoxyl (3).

Est moins毒ique que l'atoxyl.

TRYPARSAMIDE : $\text{C}^6\text{H}^4 \begin{cases} (\text{AsO}^3\text{NaH})_4 \\ (\text{NH} \cdot \text{CH}^2\text{CONH}^2)_4 \end{cases}$.

Préparation. — Action de la chloroacétamide sur l'atoxyl.

La tryparsamide, ou acide phénylglycinamide arsinique (sel de soude), fait partie d'une grande série de composés arsenicaux préparés par Jacobs et Heidelberger (4) et étudiés par Brown et miss Pearce (5) quant à leur action thérapeutique sur les infections produites par les trypanosomes et les spirochètes. C'est une substance *beaucoup moins毒ique que l'atoxyl* et, à

(1) D. R. P. 213.455, Br. fr. 1908-1910, p. 1036. — MOUNEYRAT, Br. fr., 401.586.

(2) D. R. P. 191.548.

(3) THOMS, D. R. P. 294.632.

(4) J. Am. Soc., 41, 1919, p. 1581, 1587, 1600, 1610, 1809, 1822, 1826, 1834.

(5) J. exp. med., 30, p. 417, 496; 33, p. 193.

ce point de vue, elle est intéressante, car rien ne prouve que *toujours* la diminution de la toxicité doit aller de pair avec celle de l'action thérapeutique. Doses pour une souris, 2-2 gr. 25 par kilogramme (0,04-0,042 pour 20 grammes); rat, 0,75; cobaye, 1,50.

Les auteurs ont noté de très bons résultats sur différentes trypanosomiases de la souris, du rat, du cobaye, du lapin, mais ils n'ont pas été confirmés par d'autres expérimentateurs, en particulier par Léger et Tégéra (1), ni par nos propres expériences (2). En outre, Adler (3) qui a étudié la tryparsamide sur le *T. Brucei* des rats et le *Rhodensiense* chez les souris, a constaté que la dose curative pour le rat était de 0,70 par kilogramme, voisine par conséquent de la D. M. T.; il n'a observé aucun effet sur le *Rhodensiense*. Le C/T que Brown et miss Pearce avaient évalué à 1/8 a été trouvé par nous (Navarro) de 1/3, dans les cas les plus favorables (nagana). Sur le *T. Venezuelense* les résultats, d'après Léger et Tégéra, ne sont pas supérieurs à ceux qu'on observe avec l'atoxyl.

Miss Pearce (4) a publié également les résultats obtenus sur les trypanosomiases humaines. La tryparsamide possède certains avantages sur l'atoxyl, en particulier la facilité de son emploi, mais, d'une part les observations faites par Miss Pearce ne portent pas sur un temps assez long; d'autre part, d'après le travail récent de Lefrou et Ouzilleau (5), la tryparsamide n'est pas chez l'homme supérieure à l'atoxyl.

URÉIDE DE L'ACIDE PHÉNYLGLYCINARSINIQUE :



ET β -MÉTHYLURÉIDE DE L'ACIDE PHÉNYLGLYCINARSINIQUE (6).

La toxicité des uréides pour les animaux de laboratoire est relativement faible, mais elle est beaucoup plus forte pour les méthyluréides que pour les uréides. Il y a peu de différences

(1) *Bull. Soc. Path. exot.*, **13**, 1920, p. 7.

(2) NAVARRO-MARTIN. *Ces Annales*, 1922, p. 38.

(3) *Ann. de Méd. trop. et Parasit.*, **15**, 1921, p. 4.

(4) *J. exp. med.*, **64**, 1921, supp. 1.

(5) *Bull. Soc. Path. ex.*, 1922, p. 802.

(6) BROWN et PEARCE. *J. Pharm. et exp. Ther.*, 1920, p. 240. — JACOB et HEIDELBERGER. *Loc. cit.*

par contre entre les uréides et les amides sur la plupart des animaux ; seul le lapin montre une sensibilité très grande pour ces dernières substances. Le tableau ci-après montre la différence suivant les produits et les animaux :

ANIMAUX	AMIDE	URÉIDE	MÉTHYLURÉIDE
	Par kilo	Par kilo	Par kilo
Souris	2,25	2,5	1,0
Rats	0,75	1,6	1,75
Cobayes	1,5	1,6	0,9
Lapins	0,9	2,6	1,5
Singes	1,25	"	2,25

L'action curative a été étudiée sur des animaux infectés par le *T. Brucei*. Les doses de 1 gramme, par kilogramme, de l'uréide dans le péritoine et de 0,6 dans les veines sont suffisantes pour guérir les souris. Chez le rat on injecte entre 0,75 et 0,50.

Pour la méthyluréide la dose moyenne est de 0,225 pour la souris. Sur le *Trep. Pallidum*, les effets sont incertains et très peu d'animaux sont guéris radicalement.

Dérivés amino-benzoylés de l'atoxyl.

Nous arrivons maintenant à une série de produits nouveaux intéressants, car ils sont dépourvus d'action sur les nerfs. Par contre, ils agissent sur les éléments figurés du sang, au moins *in vivo*, car, *in vitro*, ils ne déterminent pas d'hémolyse (1).



Saponification de l'uréthane correspondante (243) par la soude diluée.

Le 249 a été essayé sur le nagana des souris. La D. M. T. est 0,0035-0,004 pour des souris de 20 grammes ; avec 0 gr. 001 on stérilise définitivement l'animal.

(1) Communication verbale de M. Delezenne et de M^{me} Ledebt.

$C/T = 1/3$, le coefficient n'est donc pas très élevé. Toutefois, l'action est régulière et constante et, enfin, à aucun moment, nous n'avons observé de phénomènes toxiques d'ordre nerveux (souris choréique ou danseuse), pas même aux doses mortelles. Cette propriété, que nous noterons également avec des dérivés analogues du 189, est particulièrement intéressante (1).

Nous pensions que le 249, dont l'activité thérapeutique (au moins sur le nagana des souris) est supérieure à celle de l'atoxyl, dont il possède d'ailleurs le même groupement actif, et qui n'a aucune action élective sur les centres nerveux, pourrait jouer un rôle important dans la thérapeutique des trypanosomiases. Mais, essayé sur l'homme par le D^r Blanchard (comm. privée), ce produit n'a montré aucune supériorité sur l'atoxyl.

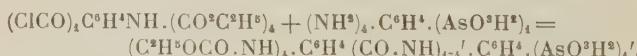
ACÉTYLAMINOBENZOYL-ATOXYL (266).

Ce corps est le dérivé acétylé de l'acide précédent (249). L'acétylation a pour résultat la disparition presque totale de l'action thérapeutique, D. M. T. = 0,004. D. C. = 0,004. Pas de troubles nerveux.

URÉTHANE BENZOYL-ATOXYL (243) :



Préparation. — Action du chlorure de l'acide p-uréthane aminobenzoïque, en solution éthérée, sur l'atoxyl, en présence d'acétate de soude.

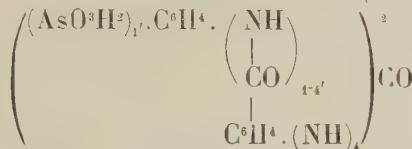


L'uréthane du 249 est légèrement moins toxique que ce dernier. D. M. T. = 0,003 (20 grammes souris) mais, par contre, l'action thérapeutique est très diminuée ; c'est seulement aux

(1) L'action sur les nerfs a été signalée dans presque tous les cas où on a injecté des dérivés de As pentavalent de la série aromatique (ac. arylarsique) et, comme nous l'avons déjà dit, c'est une des raisons qui ont poussé Ehrlich à rejeter systématiquement leur emploi. On sait que les lésions du nerf optique produites par l'atoxyl constituent un des principaux inconvénients de l'emploi de cette drogue qui, malgré tout, à cause de ses autres qualités, conserve une supériorité sur tous les autres dérivés arsenicaux dans le traitement des trypanosomiases humaines.

doses élevées qu'on constate une diminution temporaire des parasites. Nous n'avons jamais observé de souris choréiques.

URÉE DE L'AMINOBENZOYL-ATOXYL (265) :

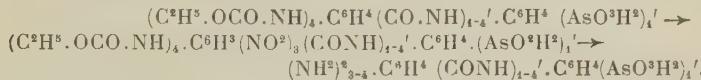


Cette urée n'est pas encore toxique à la dose de 0,050, mais elle détermine des escarres très étendues, qui en rendent l'emploi difficile. Même à cette dose élevée elle n'agit pas sur les trypanosomiases.

DIAMINOBENZOYL-ATOXYL (251) :



Préparation. — Nitration du 243. Saponification du dérivé nitré par SO^4H^2 conc. à 80°. Réduction par hydrosulfite.



Ce corps possède, comme on le voit, une fonction aminée de plus que le 249. La toxicité est fortement diminuée (6-7 fois) D. M. T. = 0,020 (20 grammes s). Pas plus que les produits précédents il n'occasionne de troubles nerveux. Le coefficient thérapeutique n'est pas sensiblement supérieur à celui du 249, car il est nécessaire d'administrer une dose de 0,006 pour obtenir une guérison définitive. L'action désintoxicante d'une deuxième fonction aminée apparaît donc ici, comme dans le cas que nous examinerons plus loin, d'un acide 3-4-diaminophényl-arsinique (amino-atoxyl).

P-OXYBENZOYL-ATOXYL (263) :

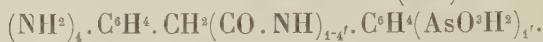


Préparation. — Se prépare en décomposant le diazo du 249 par l'eau acidulée. On remplace ainsi NH^2 par OH .

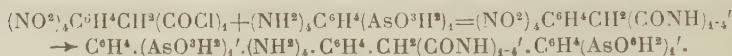
La D. M. T. est voisine de 0,006. Avec 0,001 les trypano-

somes disparaissent momentanément, mais il y a une rechute après quelques jours. La dose toujours curative est 0,002 C/T=1/3.

AMINOPHÉNYLACÉTYLATOXYL (255) :



Préparation. — Chlorure d'acide p-nitrophénylacétyl en solution éthérée sur l'atoxyl+acétate de soude. Réduction par hydrosulfite.



Est un peu moins toxique que le 249. D.M.T.=0,006 (20 grammes s.) mais, il est aussi moins actif. A la dose de 0,002 on observe une stérilisation passagère; il faut injecter 0,003 pour une stérilisation définitive C/T=1/2.

ACIDE ACÉTYL-M-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (241) :



Préparation. — Acétylation du 240 par l'anhydride acétique.

C'est un isomère de l'arsacétine. Comme dans le cas de l'atoxyl, l'introduction du groupe acétylé diminue la toxicité proprement dite. D. T.=0,015, mais déjà à la dose de 0,010 on observe des souris danseuses (ce produit est même particulièrement actif sur le système nerveux). Il est nécessaire d'injecter plus de 0,005 pour observer une guérison définitive. Le coeff. ther. C/T n'est donc pas supérieur à 1/2.

ACIDE ACÉTYL O-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (256) :



Préparation. — Acétylation du 254 par l'anhydride acétique.

On a vu que l'o-aminophénylarsinate de soude était plus toxique que le dérivé *meta*. Il en est de même de son dérivé acétylé, comparé à l'acétyl-*meta*-anilarsinique. Ainsi 0,010 tue l'animal et 0,005 n'exerce aucune action sur la marche de l'infection (nagana); c'est seulement au voisinage de la dose

mortelle qu'on observe une disparition temporaire des parasites.

En résumé, nos expériences confirment celles de Nierenstein (1). Des acides *ortho*, *meta* et *para* aminés c'est le dernier qui est le plus actif, puis vient le méta et enfin l'ortho qui a une activité presque nulle. La toxicité du dérivé ortho jointe à sa faible activité thérapeutique, caractère qu'on retrouve aussi chez les dérivés phénoliques, est peut-être le résultat le plus net de toute l'expérimentation chimio-thérapeutique faite jusqu'ici.

Nous allons étudier maintenant une série de produits qui possèdent deux fonctions fixées sur la molécule de l'acide phénylarsinique, l'une d'elles étant, dans la plupart des cas, une fonction aminée libre ou substituée.

ACIDES OXYAMINOPHÉNYLARSINIQUES

ACIDE AMINO-OXYPHÉNYLARSINIQUE (189) :
 $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OH})_4(\text{NH}_2)_3(\text{AsO}_3\text{H}_2)_4$.

Préparation (2). — Réduction de l'acide oxynitrophénylarsinique par SO_4^2- Fe et NaOH .



Nous ne reviendrons pas sur les raisons qui nous ont fait entreprendre des recherches dans la série de l'acide oxyaminophénylarsinique, elles ont été exposées par l'un de nous dans ces *Annales* (3) et reprises dans la partie théorique de ce travail. Nous avons fait une étude particulièrement soignée de ce corps (à l'état de sel sodique) en établissant les doses toxiques pour les souris, cobayes, lapins et poules.

Les résultats de l'expérimentation sur les trypanosomes,

(1) *Organische Arsenverbindungen*. Stuttgart, 1912, p. 73.

(2) M. L. B. D. R. P. 224.953. — BENDA et BERTHEIM. *Ber.*, **41**, 1908, p. 1657 et **44**, 1911, p. 3299. — CHRISTIANSEN. *J. Am. Soc.*, **42**, n° 11, p. 2402.

(3) Septembre 1921, **35**, p. 571.

les spirilloses et la syphilis ont été déjà publiés (1). Nous rappellerons simplement ici que la D.M.T. pour la souris est de 0,035 (comme nous l'avons déjà dit nous considérons comme D.M.T. celle qui ne détermine pas de troubles nerveux). Hata avait donné comme D.M.T. 0,025, mais il est certain qu'il n'avait pas en mains un produit pur. Pour le cobaye, la dose est de 0,30 par kilogramme; le lapin : 0,40 (injection sous-cutanée) et 0,25 (intramusculaire); la poule : 0,40.

L'action sur le nagana expérimental est très remarquable; elle dépasse celle qu'on a observée avec tous les arsenicaux étudiés jusqu'à ce jour et n'est surpassée que par celle du 269 (voir plus loin). Déjà à la dose de 0,003 on a 50 p. 100 de guérisons (souris); avec 0,007 les souris sont guéries dans tous les cas. Dans le traitement du *T. Rhod.*, une seule dose de 0,007 amène également une stérilisation permanente. C/T=1/3 au moins. Les résultats sont tout aussi remarquables chez le cobaye (*T. Brucei*); avec 0 gr. 05 par kilogramme d'animal on a noté déjà quelques guérisons, mais 0 gr. 10 est toujours une quantité efficace et les animaux sont guéris définitivement, ce qui est exceptionnel quand il s'agit des trypanosomes des cobayes traités par les arsenicaux connus. C/T.=1/3 (cas les moins favorables), C/T=1/6 (cas les plus favorables).

Chez le cobaye infecté de *T. Gamb.* la dose de 0,06-7 par kilogramme stérilise presque à coup sûr; les doses légèrement supérieures à 0,07 guérissent radicalement dans tous les cas. C/T=1/4-1/5.

Le 189 agit très bien par la voie buccale dans les infections expérimentales des souris et des cobayes. Les expériences ont été faites en imbibant de petits morceaux de pain avec des solutions de titre connu de 189. Nous avons traité ainsi un grand nombre de souris. Les résultats obtenus sont les suivants :

10 souris ont reçu en une fois 0,020 (20 gr.); 8 ont été guéries définitivement, les autres ont rechuté 7-9 jours plus tard.

4 souris ont absorbé en une fois 0 gr. 010. 2 guéries, 2 rechutent le neuvième jour.

2 souris ont reçu 0,005. 1 guérie, l'autre rechute le septième jour.

(1) NAVARRO-MARTIN. Ces *Annales*, 36, 1922, p. 38. — LRVADITI et NAVARRO-MARTIN. *Ibid.*, 36, 1922, p. 46. — NAVARRO-MARTIN et STEPHANOPoulos. *Ibid.*, 35, p. 702.

4 souris ayant reçu 0,010 de 189 sont toutes les 4 guéries définitivement.

4 souris reçoivent 2 doses de 0,005 à vingt-quatre heures d'intervalle. Les 4 sont guéries.

4 souris reçoivent en une fois 0,005. Toutes ont une rechute le 7-17^e jour.

Il faut tenir compte, naturellement, des difficultés d'administration par la voie buccale.

Dans le traitement du *T. Rhod.*, les résultats du traitement *per os* sont encore plus favorables :

Chez le cobaye, les résultats du traitement par la bouche ont été plus médiocres : un seul animal a été guéri sur huit traités. On voit donc, par conséquent, que déjà sur un animal un peu plus grand que la souris, l'action curative *per os* est beaucoup moins certaine.

Les espérances que pouvaient faire naître une action si nette chez les petits animaux ne se sont malheureusement pas réalisées quand il s'est agi de l'homme. Les expériences de Blanchard et Clapier montrent, en effet, que, chez l'homme, le 189 n'a aucune action trypanocide par la voie buccale. Par contre, Clapier signale les bons effets du 189 administré par la bouche dans le traitement du pian; il n'y a de différences sur les injections intramusculaires que dans le temps d'action.

Mais, même injecté sous la peau ou dans les veines, le 189 n'agit pas beaucoup mieux que l'atoxyl (1). Par contre, il a quelques inconvénients sur ce dernier, en particulier sa mauvaise conservation et son prix plus élevé.

Ces résultats confirment tout ce qu'on savait déjà sur la différence essentielle qui existe entre les essais sur les petits animaux et les essais sur l'homme (2) et cela rend très décevantes et bien difficiles les recherches de chimiothérapie.

ACIDE 2-AMINO-3-OXYPHÉNYLARSINIQUE (218) :



Cet acide n'était pas connu, mais seulement son dérivé nitré (3).

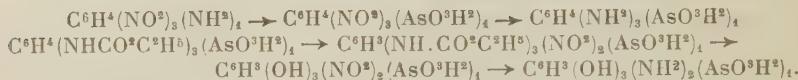
Préparation. — Diazotation de la m-nitraniline et action de

(1) BLANCHARD et LEFRON. *Bull. Soc. Path. ex.*, novembre 1922, p. 797. — BEURNIER et CLAPIER. *Ibid.*, 1922, p. 529 et 607.

(2) NIERENSTEIN, MESNIL, etc. (*loc. cit.*).

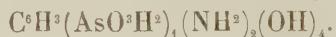
(3) M. L. et B. D. R. P. 256.343.

l'arsénite de soude (Barth-Schmidt), réduction par SO_4^2Fe et NaOH . Nitration de l'uréthane de l'acide m-aminophénylarsinique. Saponification de l'uréthane nitrée par SO_4^2H_2 conc.; remplacement de NH_2 par OH (par NaOH), réduction par SO_4^2Fe et NaOH .



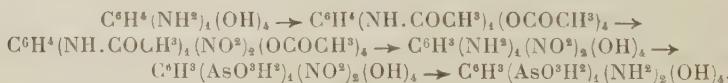
La toxicité de ce produit est environ six fois plus forte que celle de son isomère le 189. En effet, la D. M. T. est 0,006-7 et il est nécessaire d'injecter 0,003 pour guérir des souris naganées de 20 grammes, les doses inférieures étant inefficaces. Le coeff. ther. C/T est plus défavorable que celui du 189 car il ne dépasse pas 1/2,2.

ACIDE 2-AMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (258) :



Cet acide n'avait pas encore été préparé.

Préparation. — Diacétylation du p-aminophénol (chlorhydrate) par l'anhydride acétique en présence d'acétate de soude. Nitration par NO_2^2H fumant. Désacétylation par SO_4^2H_2 5N. Diazotation et traitement par l'arsénite de soude. Réduction par SO_4^2Fe et NaOH .



On remarquera que si, dans le produit 218, on fait passer l' OH de la position 3 à la position 4, ce glissement diminue la toxicité d'environ quatre fois, mais, en même temps, fait décroître l'action thérapeutique, car c'est à peine si des doses très voisines de la dose mortelle ont un pouvoir stérilisant persistant. D. M. T. = 0,028-30.

A partir de 0,006 on peut noter un léger retard de la mort de la souris par rapport aux animaux témoins; mais même aux doses de 0,028 on a des rechutes.

$\text{C/T} = 1/1$ approximativement. Ce qu'il y a de remarquable

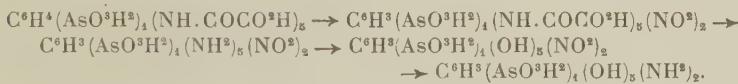
dans ce produit, c'est qu'il ne semble pas donner de souris choréiques.

ACIDE 2-AMINO-5-OXYPHÉNYLARSINIQUE (242) :



L'acide aminé n'avait pas encore été préparé, mais seulement son dérivé nitré (1).

Préparation. — Condensation de l'acide m-arsanilique (240) avec l'acide oxalique. Nitration. Saponification de l'oxalyl par HCl. Remplacement de NH² par OH (par la soude). Réduction par SO⁴Fe et NaOH.



Si nous poursuivons le déplacement de la fonction phénolique et la transportons dans la position 5, quels résultats obtenons-nous ? La toxicité est diminuée légèrement, mais l'action sur les nerfs réapparaît.

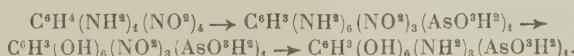
Aux doses de 0,020 on observe des phénomènes choréiques chez les souris quoique, en vérité, ces troubles ne soient que passagers. La dose maxima mortelle est de 0,035-40: à 0,005 on obtient une stérilisation de quatre jours (nagana); les doses de 0,010 guérissent définitivement les animaux traités. C/T = 1/2-1/2,5.

ACIDE 3-AMINO-6-OXYPHÉNYLARSINIQUE (224) :



Le dérivé nitré a été préparé par Benda (2). L'acide aminé n'était pas connu.

Préparation. — Condensation de la p-nitraniline avec l'acide arsinique. Remplacement de NH² par OH par la soude. Réduction de NO² par SO⁴Fe et NaOH.



(1) M. L. et B. D. R. P. 261.643.

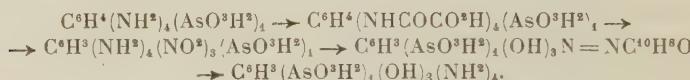
(2) BENDA. *Ber.*, 44, 1914, p. 3294.

Dans le 224, les fonctions phénolique et aminée sont placées dans une situation inverse de la précédente. La toxicité est notablement augmentée. D. M. T. = 0,008 environ. A la dose de 0,002, on ne constate aucune action ; à 0,005, les souris sont débarrassées des trypanosomes, mais l'animal meurt trois jours après le traitement. Le coefficient C/T est donc à peine supérieur à 1/1.

ACIDE 4-AMINO-3-OXYPHÉNYLARSINIQUE (1) (248) :



Préparation. — Condensation de l'acide arsanilique avec l'acide oxalique. Nitration. Coupure du groupe oxalyl par SO^4H^2 dilué. Diazotation. Copulation avec le b-naphtol et traitement à l'acétate de soude. Obtention de l'arséno par hydro-sulfite. Oxydation par H^2O^2 .



Le 248 est particulièrement intéressant, car il possède les fonctions du 189 inversées, la fonction aminée étant en para ; c'est en somme de l'atoxyl avec une fonction phénolique en meta. Il n'est pas très toxique et, d'autre part, il est plus actif que l'atoxyl sur le nagana expérimental. La dose mortelle est supérieure à 0,035 mais déjà avec 0,030 on constate des troubles nerveux. 0,015 stérilise d'une manière persistante des souris naganées. Aux doses de 0,005-10 on obtient des guérisons qui persistent de deux à sept jours. Le coefficient C-T est approximativement de 1/2 (Rappelons que l'isomère, le 189, a un coefficient de 1/5).

ACIDE 4-AMINO-2-OXYPHÉNYLARSINIQUE (269) :



Préparation. — Action de l'arsénite de soude sur le diazo de l'aminonitrophénol (4-1-2) et réduction de l'acide nitré (2).

La dose de 0,014 est parfaitement tolérée ; à partir de 0,015

(1) D. R. P. 244.166. BENDA. *Ber.*, 44, 1911, p. 3380.

(2) BAUER. *Ber.*, 48, 1915, p. 1579. — BARTH. D. R. P. 280.264. — BARTH. *Ann. Liebig.*

on observe quelques phénomènes toxiques d'ordre nerveux, mais ils sont très peu accentués. La dose curative est de 0,002. Si on injecte seulement 0,001, les trypanosomes disparaissent pendant six jours; avec 0,0005 on note une disparition temporaire des parasites, mais les rechutes se produisent le troisième jour.

Le 269 est donc très efficace. Le rapport C/T est de 1/8 environ, c'est-à-dire encore plus élevé que pour le 189. Comme nous n'avons préparé cette substance que tout récemment, nous n'avons pu instituer avec elle des recherches aussi approfondies qu'avec le 189.

Les isomères étudiés peuvent être classés d'après leur toxicité, en ordre croissant, de la façon suivante :

Acide 3-amino-4-oxyphénylarsinique (189)				
—	4	—	3	— (248)
—	2	—	4	— (258)
—	2	—	5	— (242)
—	4	—	2	— (269)
—	3	—	6	— (224)
—	2	—	3	— (218)

Si on les place d'après leur coefficient thérapeutique, on obtient le classement suivant :

1 ^o	Acide 4-amino-2-oxyphénylarsinique (269) . . .	C/T = 1/8
2 ^o	— 3 — 4 — (189) . . .	C/T = 1/5
3 ^o	— 2 — 5 — (242) . . .	C/T = 1/2,5
	— 2 — 3 — (218) . . .	
4 ^o	— 4 — 3 — (248) . . .	C/T = 1,1
	— 3 — 6 — (224) . . .	
	— 2 — 4 — (258) . . .	

En résumé, parmi tous les acides amino-oxyphénylarsiniques que nous avons étudiés, le 269 apparaît comme le plus actif sur le nagana expérimental des souris (1).

Les faits observés ne permettent pas encore d'établir une

(1) Comme on le verra plus loin, quelques-uns de ces acides ont été essayés sur la syphilis expérimentale des lapins dans le laboratoire de M. Levaditi. Les résultats thérapeutiques ont été inférieurs également dans cette maladie à ceux qu'on a obtenus avec le 189. Du reste, les dérivés arséniques correspondant à la plupart de ces acides (sauf le 258), qui ont été étudiés par Ehrlich et ses collaborateurs, se comportent de la même manière et aucun d'eux n'est supérieur au 606 qui est l'arsénique du 189.

règle précise relativement à la position des fonctions sur l'action thérapeutique, car il nous manque des données sur les 3 acides restants et il est impossible de prévoir comment ils agiraient (1). Tant que nous ne les aurons pas étudiés, nous ne serons pas autorisés à édifier une théorie quelconque capable d'expliquer les différences de toxicité et le pouvoir trypanocide des isomères étudiés. Dans tous les cas, ce que nous avons constaté dément tout ce que la théorie pouvait faire prévoir.

Dérivés acétylés des acides amino-oxyphénylarsiniques.

Nous avons vu que l'acide oxyphénylarsinique était plutôt plus actif que le dérivé aminé correspondant ou atoxyl et que, dans la plupart des cas, l'introduction de la fonction aminée dans les acides à fonction phénolique n'apportait pas une amélioration notable. En ce qui concerne l'action thérapeutique, on pouvait donc supposer que le blocage de la fonction aminée aurait pour résultat, soit de ne pas modifier profondément l'action thérapeutique, soit, au contraire, de l'augmenter en neutralisant la fonction aminée et en laissant, pour ainsi dire, toute sa valeur thérapeutique à la fonction phénolique. Nous avons dit, d'autre part, que l'acétylation de l'atoxyl augmentait le coefficient chimiothérapeutique.

Nous avons donc étudié les dérivés acétylés de cinq des isomères de l'acide oxyaminophénylarsinique, ainsi que les dérivés amino-benzoylé, formylé, chloracétylé et l'urée du 189. On verra combien sont différents les résultats observés suivant la nature des radicaux substituants et surtout suivant la place de la fonction aminée substituée.

ACIDE 3-ACÉTYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (190) :
 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_4(\text{NHCOCH}_3)_3(\text{AsO}_3\text{H}_2)_1$.

Préparation. — Acétylation du chlorhydrate du 189 par l'anhydride acétique :

L'acétylation de la fonction aminée a pour effet une certaine

(1) Mais il en est un qui serait particulièrement intéressant, c'est celui où les fonctions sont placées symétriquement : 1, 3, 5, c'est-à-dire où la fonction phénolique et la fonction aminée sont toutes deux en meta.

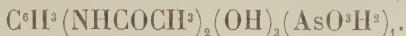
diminution de la toxicité, mais, en même temps, le pouvoir trypanocide disparaît complètement. C'est un exemple tout à fait typique de l'influence que peut exercer l'acétylation d'une fonction aminée (1). Dans aucun cas il n'a été possible, avec le 190, de guérir des souris naganées, même en leur administrant des doses élevées. Quand les circonstances sont le plus favorables, on peut maintenir la circulation libre de parasites pendant quelques jours, mais les rechutes sont la règle; même les injections répétées se montrent inefficaces. Par contre, administré par la bouche, le 190 a une action certaine (quoique médiocre) ainsi qu'on peut le voir d'après les expériences suivantes :

1^o 3 souris naganées reçoivent, trois jours après l'infection, 2 doses de 0,03 de 190, séparées par un intervalle de vingt-quatre heures.
 1 souris est débarrassée définitivement de parasites, mais devient choréique.
 1 souris meurt huit jours après sans trypanosomes, mais présente des phénomènes nerveux.
 2^o 4 souris traitées avec dose unique de 0,020. Les 4 ont une rechute dans un intervalle de 2-8 jours.
 3^o 2 souris reçoivent une seule dose de 0,010. Les deux rechutent après cinq jours.
 4^o 9 souris naganées reçoivent 2 doses de 0,010 à vingt-quatre heures d'intervalle. 5 rechutent 5-10 jours après traitement. 4 sont guéries définitivement.

Chez le cobaye, on observe également une disparition temporaire des parasites, mais jamais une guérison persistante.

Si les résultats ont été si médiocres sur les trypanosomiases, ils ont été, par contre, très remarquables sur la syphilis expérimentale, ainsi qu'on le verra dans la partie de ce mémoire consacrée aux spirilloses.

ACIDE 2-ACÉTYLAMINO-3-OXYPHÉNYLARSINIQUE (219) :



Préparation. — Acétylation du chlorhydrate du 218 par l'anhydride acétique :

La toxicité du 218 est très diminuée par l'acétylation. C'est ainsi qu'une souris de 20 grammes supporte 0,020 de 219 (218 = 0,006 à 0,007), mais, même à cette dose, le produit se

(1) Nous rappelons que l'acétylation de la fonction aminée de l'atoxyl a, au contraire, une influence favorable sur l'action thérapeutique.

montre inefficace sur les infections produites par *T. Brucei*. Comme dans le cas antérieur, le blocage de la fonction aminée fait disparaître l'action thérapeutique sur les trypanosomes.

ACIDE 2-ACÉTYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (260) :
 $C_6H_3(NHCOCH_3)_2(OH)_4(AsO_3H_2)_1$.

Préparation. — Acétylation du 258 par l'anhydride acétique.

Nous avons vu que l'acide p-oxyphénylarsinique est très actif sur les trypanosomiases et nous avons montré que l'introduction d'une fonction aminée en ortho avait une action défavorable, à tel point que le dérivé obtenu ne peut guérir les trypanosomiases, même aux doses presque toxiques. Comme nous l'avons dit plus haut, nous pouvions supposer que l'acétylation de la fonction aminée, en neutralisant celle-ci au point de vue de son activité chimique, ferait apparaître de nouveau les propriétés thérapeutiques de la fonction phénolique en para : chose curieuse, il n'en est rien.

Le dérivé acétylé se montre tout aussi inefficace que le dérivé aminé. Il est vrai que la toxicité a diminué, car une souris de 20 grammes supporte une dose de 0,050 sans présenter aucun phénomène toxique et, en particulier, aucun trouble choréique (dose toxique n° 258 = 0,028-30).

ACIDE 3-ACÉTYL-AMINO-6-OXYPHÉNYLARSINIQUE (246) :
 $C_6H_3(NHCOCH_3)_3(OH)_6(AsO_3H_2)_1$.

Préparation. — Acétylation du chlorhydrate du 224 par l'anhydride acétique. La toxicité est diminuée, mais ici le produit conserve une certaine action trypanocide. D. M. T. = 0,030 (souris de 20 grammes) (toxicité du 224 = 0,008). Guérison passagère = 0,015.

ACIDE 4-ACÉTYLAMINO-3-OXYPHÉNYLARSINIQUE (252) :
 $C_6H_3(NHCOCH_3)_4(OH)_3(AsO_3H_2)_1$.

Préparation. — Acétylation du chlorhydrate du 248 par l'anhydride acétique.

On sait que l'acétylation de la fonction aminée de l'atoxyl a pour effet une diminution très notable de la toxicité, sans que l'action thérapeutique disparaîsse. Par conséquent, le coeffi-

cient thérapeutique C/T de l'arsacétine est supérieur à celui de l'atoxyl, du moins chez les petits animaux. On peut considérer le 252 comme un dérivé de l'arsacétine puisqu'il contient une fonction aminée en para. Il était à prévoir que, dans ce cas, l'acétylation de la fonction aminée ne ferait pas disparaître l'action thérapeutique. C'est en effet ce que l'on constate. La toxicité du 252 est, à proprement parler, la même que celle du 248 qui est l'acide aminé correspondant. La D. M. T. = 0,035 (souris de 20 grammes) (248 = 0,035). On observe des guérisons à la dose de 0,015-20. Le rapport C/T reste donc le même que pour l'acide aminé. Le produit *se comporte donc bien de façon différente de ses isomères et ce qui a été constaté pour l'atoxyl se confirme : l'acétylation du groupe aminé en para ne diminue pas le pouvoir trypanocide.*

ACIDE 4-ACÉTYLAMINO-2-OXYPHÉNYLARSINIQUE (270) :
 $C_6H_5(NHCOCH_3)_4(OH)_2(AsO_3H_2)_1$.

Comme la position de la fonction aminée permettait de le prévoir, ce dérivé acétylé agit très bien sur les trypanosomiases.

$$D. M. T = 0,025; D. C. = 0,002; \frac{C}{T} = \frac{1}{12,5}.$$

Ce rapport est, comme on le voit, particulièrement élevé.

On a déjà vu que la *nature* du groupe acidylé qui vient neutraliser l'amine de l'acide aminophénylarsinique (atoxyl) avait une influence appréciable sur les propriétés thérapeutiques des corps obtenus. Nous avons fait quelques essais dans la série des acides phénoxyaminés et nous avons remplacé le noyau acétylé par le noyau aminobenzoïque, uréthane benzoïque. Nous avons préparé également l'urée de l'acide aminophénoxyarsinique.

ACIDE 4-4'-DIOXY-3-3'-DIPHÉNYLURÉE-1-1'-DIARSINIQUE (199) :
 $[(AsO_3H_2)_{1-1'}(C_6H_5(OH)_{4-4'}(NH)_{3-3'})_2CO]$.

Préparation. — Phosgène sur 189 (sel de soude) en présence d'acétate de soude.

Le 199 est notablement plus toxique que le 189 et on voit ici que le blocage de la fonction aminée a un résultat nettement défavorable. La D. M. T. = 0,010. L'action trypanocide a également diminué, un peu moins cependant que par l'acétylation, car le 189 possède une certaine activité, mais nous n'avons jamais observé une stérilisation permanente.

ACIDE 3-CHLOROACÉTYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (200) :



Préparation. — Action du chlorure de chloracétyl en solution éthérée sur le 189 :

Ce corps est un exemple typique de l'influence qu'exercent, sur le pouvoir trypanocide et sur la toxicité, des modifications qui peuvent apparaître comme peu importantes au point de vue chimique.

Le chloracétyl est à la fois plus toxique et plus trypanocide que le 190. C'est ainsi que 2 souris naganées reçoivent 0,006-0,008 du n° 200 (pour 20 gr.); chez les deux, les trypanosomes disparaissent, mais les animaux meurent intoxiqués le troisième jour du traitement. Avec 0,004, la circulation périphérique est débarrassée de parasites pendant deux jours. La dose de 0,002 est inefficace.

Amides aminobenzoïques.

Si, en général, les dérivés acidylés sont moins toxiques que les acides aminés, il n'en est pas de même quand on s'adresse aux dérivés aminobenzoïques. Quelques-uns de ces dérivés sont, en effet, jusqu'à dix fois plus toxiques que les corps primaires. Il est certain que la distribution dans l'organisme est totalement modifiée.

ACIDE 3-M-AMINOBENZOYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (232) :



Préparation. — Saponification du 231 (uréthane) par ébullition avec NaOH.

Pour le 232, la D. M. T. = 0,007-8 (souris 20 gr.). A la limite

de la tolérance, on n'observe aucun effet appréciable sur les infections produites par les *T. Brucei* et *Rhod.* C'est seulement aux doses toxiques qu'on peut constater la disparition des trypanosomes de la circulation, mais aucun animal n'a survécu.

URÉTHANE M-AMINOBENZOÏQUE

DE L'ACIDE 3-AMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (231) :



Préparation. — Chlorure de l'acide m-uréthane amino-benzoïque en solution éthérée, sur le 189 en solution sodique et en présence d'acétate de soude.

Le blocage de la fonction aminée de 232 a pour résultat, ici, de diminuer la toxicité, mais l'action trypanocide disparaît complètement. Même aux doses toxiques, le produit n'a aucune influence sur les parasites. D. M. T. = 0,015 (souris de 20 gr.).

ACIDE 3-P-AMINOBENZOYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (229) :



Préparation. — Saponification du 228 par éb. avec NaOH.

Ce produit est très toxique, 0 gr. 003 tue une souris de 20 gr. en quarante-huit heures. A la dose de 0 gr. 002 on n'observe aucune action sur les parasites, ce n'est qu'aux doses mortelles qu'on réussit à débarrasser l'animal de ses trypanosomes.

URÉTHANE BENZOYLAMINOXYPHÉNYLARSINIQUE (228) :



Préparation. — Chlorure de l'acide p-uréthaneamino-benzoïque en solution éthérée sur le 189 en solution sodique et en présence d'acétate de soude.

Cette amide est l'isomère de la précédente (231).

Comme dans le cas du 231, le remplacement de la fonction aminée par la fonction uréthane diminue la toxicité. Par contre, non seulement les propriétés trypanocides ne sont pas diminuées, mais elles paraissent au contraire renforcées. Ainsi,

dans nos essais sur les souris naganées, nous avons réussi à obtenir une stérilisation durant six à neuf jours, même en injectant 0 gr. 002-5 (D.M.T. = 0,006-7).

* * *

Nous devons faire remarquer qu'aucun des 4 derniers produits étudiés n'a provoqué chez les souris traitées des troubles du système nerveux, pas même aux doses mortelles. Cette observation, jointe à celles que nous avons faites sur les produits 243, 249, 251, 255, montre que l'action toxique sur le système nerveux n'est pas due exclusivement à la présence de As pentavalent, mais à d'autres circonstances parmi lesquelles, vraisemblablement, une plus ou moins grande diffusibilité du produit, due au poids moléculaire ou à la présence d'un reste acide dans la molécule.

L'ensemble de nos nombreuses expériences nous permet d'affirmer que l'on obtient des souris danseuses, avec la plus grande facilité, chaque fois que la fonction aminée en para ou meta se trouve bloquée par un groupe acétylé ou, mieux, formylé. Les exemples en sont nombreux : tels sont les cas de l'arsacétine par rapport à l'atoxyl, du m-acetyl anilarsinique (241) par rapport au m-amino (240); du 3-acetylaminooxyphénylarsinique (190) par rapport au 189, mais surtout celui du dérivé formique du 189 (257), ainsi qu'on peut s'en convaincre par l'exemple suivant :

ACIDE 3-FORMYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (257) :

$$\text{C}_6\text{H}_3(\text{NHCOH})_3(\text{OH})_4(\text{AsO}_3\text{H}_2)_4$$

Préparation. — Chauffage de l'acide du 189 avec HCOOH.

La dose mortelle pour ce produit est relativement élevée : supérieure à 0,030 pour une souris de 20 gr. Elle se rapproche par conséquent de celle du 189, mais déjà avec 0,010 on observe des troubles nerveux (souris danseuses) d'une intensité particulière. Nous devons donc considérer que la D.M.T. = 0,010; mais, même en injectant cette quantité, nous n'avons observé aucune stérilisation permanente. Dans les cas les plus favorables les souris ont eu une rechute sept jours après

le traitement. Avec 0 gr. 005 on n'arrive à libérer de ses parasites la circulation périphérique à aucun moment du traitement.

* * *

En résumé, le blocage de la fonction aminée, quand on s'adresse à l'acide 3-amino-4-oxyphénylarsinique, nous a toujours donné un résultat défavorable dans tous les cas que nous avons examinés. Cette diminution varie suivant le groupe qui est incorporé à la molécule.

Nous avons vu, d'autre part, qu'il n'en est pas ainsi quand on s'adresse à l'atoxyl et, qu'au contraire, dans ce cas, la neutralisation de la fonction aminée par un reste acide a une influence favorable. Il en est de même dans le cas de l'acide p-amino-m-oxyphénylarsinique et de l'acide p-amino-o-oxyphénylarsinique.

Nous avons voulu tenter un essai en remplaçant dans un acide amino-oxyphénylarsinique, non plus l'H de la fonction aminée, mais l'H de OH phénolique. Nous avons étudié :

L'ACIDE 2-AMINO-4-OXYACÉTIQUE PHÉNYLARSINIQUE (250):
 $\text{C}^6\text{H}^3(\text{NH}^2)_2(\text{OCH}^2\text{CO}^2\text{H})_4(\text{AsO}^3\text{H}^2)_1$.

Préparation. — 1° Condensation de l'acétylaminophénol avec le chloracétate de soude; 2° nitration en sol. acétique par un mélange sulfonitrique faible; 3° désacétylation par SO^4H^2 étendu; 4° diazotation suivie d'un traitement à l'arsénite de soude (sans cuivre); 5° isolement de l'acide arsinique nitré en sol. dans eau et alcool (sel ammoniacal cristallisant dans l'alcool à 75°); 6° réduction par l'oxyde ferreux. (Girard.)

Comme on le voit, cette substance provient du remplacement dans le 258 de l'H phénolique par le reste $\text{CH}^2\text{CO}^2\text{H}$. Cette substitution a pour effet *une diminution notable de la toxicité*. Une souris de 20 gr. supporte plus de 0,040; malheureusement, il faut arriver à cette limite pour observer une stérilisation *passagère* des souris naganées (deux jours); aucune n'a été guérie définitivement.

Chez aucune des souris traitées nous n'avons observé de phénomènes choréiques. Nous rappelons que de tous les

acides oxyaminés étudiés, c'est justement celui qui a servi de matière première au 250 qui n'a pas non plus d'action sur les nerfs.



Préparation. — Condensation de l'acide arsénique avec la résorcine (1).

Nous avons vu antérieurement que, d'après nos expériences, l'acide p-oxyphénylarsinique possédait un pouvoir trypanocide élevé. Il était intéressant d'étudier la présence d'une deuxième fonction phénolique, d'autant plus que le corps dont il s'agit ici est très facile à préparer et constitue, par conséquent, une matière première remarquable, pour des travaux de chimiothérapie. Malheureusement, l'introduction d'une deuxième fonction phénolique en ortho a une influence très défavorable (D. M. T. = 0,008).

Sur l'infection produite par le *T. Brucei*, ce médicament ne nous a fourni que des résultats médiocres. Aucune des souris traitées n'a pu être guérie; ce n'est qu'à la dose de 0,003 qu'on a observé une disparition des parasites pendant six jours. Des souris ayant reçu 0,006-8 sont mortes intoxiquées, sans trypanosomes il est vrai, vingt-quatre à quarante-huit heures après le traitement. Ces résultats confirment ceux de Bauer.

Acides diaminophénylarsiniques.

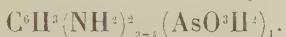
Nous avons eu à notre disposition trois acides de ce groupe : les 3-4 diamino (209), 3-6 diamino (244), 2-4 diamino (273) et sont dérivé acétylé (272). L'étude de ces corps a été particulièrement intéressante. Nicolle et Mesnil (2), dans leurs recherches classiques dans la série des couleurs de la benzidine, sont arrivés à la conclusion que ces substances ne sont actives que quand elles contiennent des fonctions aminées libres. Nierenstein, d'autre part, a fait remarquer l'importance du groupe aminé, par une série d'expériences qui montreraient

(1) BAUER. *Ber.*, 48, 1915, p. 309.

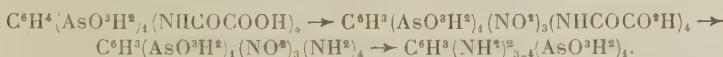
(2) NICOLLE et MESNIL. Ces *Annales*, 22, juin et juillet 1908.

que les arsenicaux actifs *in vivo* sont ceux qui se combinent avec les albuminoïdes du sang, cette combinaison ne pouvant se faire que grâce aux groupes aminés. Seuls sont actifs, en effet, l'atoxyl et ses dérivés, dans lesquels au moins un H de NH² n'est pas substitué.

ACIDE 3-4-DIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (1) (209) :



Préparation. — Condensation de l'acide arsanilique avec l'acide oxalique. Nitration de l'oxalylatoxyl. Coupe du groupe oxalyl par SO⁴H² dilué. Réduction par SO⁴Fe et NaOH.



Ce produit a déjà été étudié dans le laboratoire d'Ehrlich par M^{me} Leupold (1) qui a montré qu'il est vingt-cinq fois moins toxique que l'atoxyl et qu'il possède des propriétés curatives sur les trypanosomes, mais, à doses thérapeutiques, il détermine des phénomènes nerveux qui s'opposent à son emploi.

Les essais que nous avons faits confirment le peu de toxicité de l'acide diaminé. La dose mortelle est supérieure à 0,100 (5 gr. par kilogr.) (souris de 20 gr.). C'est à partir de 0 gr. 060 que commencent les accidents nerveux. Au-dessus de 0 gr. 070 les souris deviennent danseuses. Il faut observer toutefois que toutes sont redevenues normales peu à peu. Une souris ayant reçu une dose forte, insuffisante toutefois pour déterminer chez elle des phénomènes choréiques, a mis bas plusieurs petits dont 2 dansent de naissance.

Action sur les trypanosomiases (nagana). — Sur 22 souris traitées, 9 ont été guéries avec des doses de 0,004-0,015. L'action de ce produit est, comme on le voit, très irrégulière. D'autres fois on a des rechutes en injectant plus de 0,045. Cette diversité dans l'action est en rapport avec une très grande facilité d'élimination du produit, ainsi qu'on le verra plus loin dans l'étude que nous avons faite sur la syphilis expérimentale.

(1) BERTHEIM. Ber., 44, 1911, p. 3092.

Chez le cobaye, l'action du 209 est encore plus incertaine que chez la souris. La D. M. T. étant de 0,60 on a des rechutes avec 0,40-20-30-50. Sur 5 cobayes traités, un seul a été guéri et il avait reçu 0,40 (1).

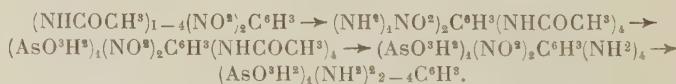
ACIDE 3-6-DIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (2) (244) :
 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2(\text{AsO}_3\text{H}_2)_1$.

Préparation. — Condensation de la p-nitraniline avec l'acide arsinique. Réduction par SO_4Fe et NaOH .

Il est plus toxique que le précédent. Déjà au voisinage de 0 gr. 020 (souris de 20 gr.) on observe des troubles choréiques; la souris reste normale si elle ne reçoit que 0 gr. 010; ayant reçu 0 gr. 020 elle meurt après cinq jours sans trypanosomes; dès le lendemain de l'injection elle devient choréique. Une autre souris traitée par 0,005 a été guérie pendant cinq jours; elle est restée un jour choréique. L'action est donc très fugace.

ACIDE 2-4-DIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (3) (273) :
 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2(\text{AsO}_3\text{H}_2)_1$.

Préparation. — Nitration de la diacétyl p-phénylénediamine. Monodésacétylation par la baryte. Diazotation et action de l'arsénite de soude. Désacétylation par SO_4H_2 . Réduction par SO_4Fe et NaOH .



$$\text{D. M. T.} = 0,022; \text{D. C.} = 0,009; \frac{\text{C}}{\text{T}} = \frac{4}{2,5}.$$

ACIDE 4-ACÉTYLAMINO 2-AMINOPHÉNYLARSINIQUE (272) :
 $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NIICOCH}_2)_4(\text{NH}_2)_2(\text{AsO}_3\text{H}_2)_1$.

Préparation. — Même préparation que le précédent, exception faite de la désacétylation par SO_4H_2 .

(1) Une substance qui a beaucoup de rapports avec le 209 et qui a été étudiée par Breinl et Nierenstein est l'acide phénazine diarsinique à l'état de sel de Na; elle s'est montrée sans action sur les trypanosomes.

(2) BENDA. *Ber.*, 44, 1911, p. 3095. D. R. P., 248.047.

(3) M. L. et B. D. R. P. 267.307.



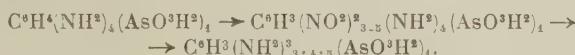
L'acétylation du 273 a eu une influence favorable comme dans tous les cas d'acétylation en para.

ACIDE TRIAMINOPHÉNYLARSINIQUE

ACIDE 3-4-5-TRIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (1) (210) :



Préparation. — Nitration de l'acide anilarsinique. Réduction par l'aluminium activé.



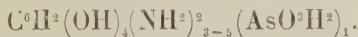
L'introduction d'une troisième fonction aminée ne diminue pas la toxicité, au contraire. Une souris ayant reçu une dose de 0,030 meurt trois jours après l'injection; avec 0,050 elle meurt douze heures après; avec 0,020 elle reste normale. On n'a jamais observé de phénomènes d'ordre nerveux.

Ce produit a une certaine action sur les trypanosomiases des souris naganées qui, traitées par des doses inférieures à celle qui est tolérée, peuvent rester plusieurs jours sans trypanosomes. Même à la limite de la tolérance elles ne sont jamais guéries :

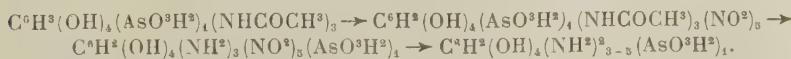
0,010	Action nulle.
0,015	+ retard de 2 jours sur témoin.
0,020	+ retard de 4-6 jours.

ACIDES DIAMINO-OXYPHÉNYLARSINIQUES

ACIDE 3-5-DIAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (2) (227) :



Préparation. — Nitration du 190. Désacétylation par ébullition avec SO^4H^2 dilué. Réduction par hydrosulfite :



(1) BENDA, Ber., 47, 1914, p. 4316. BENDA, Ber., 1912, p. 53. Eng. P., 7488 et 8041 et 8137, 1913. Ann. Liebig, 320, 1902, p. 30. B. 27, 1894, p. 268. — D. R. P. 286.864. FRIEDELÄNDER, 1914-1915, p. 831.

(2) D. R. P., 224.933.

Le 227 est particulièrement intéressant. Il dérive, en effet, du 189 qui est peu toxique et très actif et, selon toutes les prévisions, l'introduction d'une deuxième fonction aminée aurait dû non seulement diminuer la toxicité, mais encore augmenter l'action trypanocide : c'est tout le contraire qu'on observe. Déjà à la dose de 0,005 une souris de 20 grammes meurt après quarante-huit heures (dans d'autres cas cependant on observe une survie); avec 0,010 la mort survient après trois heures ; avec 0,030 en deux heures.

L'action sur les trypanosomes est très faible. A la dose de 0,005 une souris paraît guérie pendant neuf jours, mais elle meurt avec une rechute. Une souris ayant reçu 0,002 meurt trois jours après le témoin. Il est donc impossible, avec ce produit, de guérir une souris infectée.

Dérivés des acides diamino-oxyphénylarsiniques.

ACIDE 3-*S*-MONOACÉTYLDIAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (225) :
 $C_6H_2(NH_2)_3(NHCOCH_3)_5(OH)_4(AsO^3H^2)_4$

Préparation. — Nitration du 190. Réduction par SO^4Fe et $NaOH$. C'est en somme la même préparation que la précédente, sauf qu'on ne procède pas à la désacétylation.

On pouvait espérer qu'en bloquant une des fonctions aminées du 227 par un reste acide, on redonnerait toute son activité à l'acide oxydiaminé, mais, ici encore, les résultats qu'on obtient sont tout à fait contraires à ce qu'on pouvait attendre : la toxicité est diminuée, mais l'action trypanocide est nulle. La D.M.T. = 0,020, mais à cette dose une partie des animaux meurent intoxiqués; par contre, si on injecte moins de 0,018, on ne guérit jamais la souris.

ACIDE 3 *S*-DIACÉTYLDIAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (226) :
 $C_6H_2(OH)_4(NHCOCH_3)_5(AsO^3H^2)_4$

Préparation. — Nitration du 190. Réduction par SO^4Fe et $NaOH$. Acétylation du chlorhydrate par l'anhydride acétique. L'acétylation des deux fonctions aminées n'a aucune action. D.M.T. = 0,015; même à cette dose, l'action sur le nagana est nulle.

Voici quelques acides n'entrant pas dans la classification précédente :



Préparation. — Oxydation de l'acide toluène arsénique. Remplacement de NH^2 par CO^3H dans l'atoxyl.

D'après Sieburg (2) cet acide est plus toxique quand il est préparé depuis longtemps; fraîchement recristallisé, il est beaucoup moins toxique que ne le dit Schröter (3).

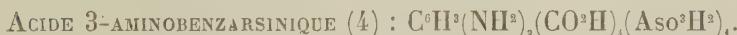
1 lapin (1.650 gr.) reçoit 0,25 (injection sous-cutanée); pas de phénomènes toxiques.

1 lapin (1.200 gr.) reçoit 0,30; il se rétablit après avoir présenté des phénomènes d'oligurie et d'albuminurie.

1 lapin (1.100 gr.) reçoit 0,50. Il meurt en sept jours.

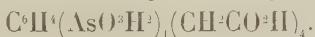
(La dose mortelle donnée par Schröter est de 0,20).

Chez la souris la dose tolérée = 0,013.



Préparation. — Réduction de l'acide nitrobenzarsinique.

Ce produit est toxique à la dose de 1 gr. 666 par kilo d'animal, par conséquent la toxicité a été fortement diminuée par l'introduction de la fonction aminée.



Préparation. — Diazotation de l'acide aminophénylacétique et action ultérieure de AsO^3NaH^2 .

Un de nous (5) a publié les résultats obtenus avec ce composé. Le 487 est très toxique. La D.M.T. pour une souris de 20 gr. est de 0,0015. Il agit sur le nagana, mais à des doses très voisines de la dose mortelle.

(1) MICHAELIS. *Ber.*, 1915, p. 870.

(2) SIEBURG. *Zeit. für phys. Chem.*, 1916, p. 53.

(3) *Giftwirkung der Benzarsinsäure*. Diss., Erlangen, 1881.

(4) SIEBURG. *Loc. cit.*

(5) NAVARRO-MARTIN. *C. R. Soc. Biol.*, 85, 1921, p. 976.

AMIDE BENZARSINIQUE DE L'ACIDE AMINOPHÉNYLACÉTIQUE (201) :
 $(\text{AsO}^3\text{H}^2)_1\text{C}^6\text{H}^4(\text{CO} \cdot \text{NH})_{4' \cdot 1} \cdot \text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}^2\text{CO}^3\text{H})_1$

Préparation. — Action du chlorure de l'acide benzarsénieux sur l'acide aminophénylacétique. Traitement par H^2O^2 et NaOH .

Cet acide, qui n'était pas encore connu, a été préparé par M. Madinaveitia dans notre laboratoire. Il est très peu toxique. Une souris de 20 grammes en supporte 0 gr. 05, mais il est nécessaire d'injecter des doses de 0,035-40 pour obtenir une stérilisation permanente. Par conséquent, malgré le peu de toxicité du produit, le coefficient thérapeutique est défavorable (1).

CHLORHYDRATE DE L'ACIDE ARSINIQUE BENZYLDIMÉTHYLAMINE (2) (188) ·
 $(\text{AsO}^3\text{H}^2)_1\text{C}^6\text{H}^4 \cdot \left(\text{CH}^2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}^3 \\ \diagup \\ \diagdown \\ \text{CH}^3 \end{array} \right)_1 \cdot$

Préparation. — Action de la diméthylamine sur le p-nitrochlorure de benzyle. Réduction par Sn et HCl . Diazotation, etc.

C'est le seul acide arsinique connu possédant une fonction basique très forte. On pouvait penser que ce caractère aurait pour conséquence une orientation différente dans l'organisme. Il serait intéressant d'essayer son arsénoïque dont le chlorhydrate doit être soluble dans les acides en donnant un sel neutre.

Les résultats obtenus avec cet acide ont déjà été publiés (3). Rappelons que la D. M. T. = 0,0045 pour une souris de 20 gr. et que l'action thérapeutique est nulle.

CONCLUSIONS RELATIVES AUX TRYPANOSOMIASES

Après avoir exposé l'ensemble de nos connaissances sur les acides arsiniques, aussi bien d'après nos propres expériences que d'après celles qui ont été publiées jusqu'ici, il nous semble justifié de résumer les faits observés et d'essayer de déterminer

(1) NAVARRO-MARTIN. *C. R. Soc. Biol.*, 85, 1921, p. 976.

(2) Préparé par Madinaveitia.

(3) NAVARRO-MARTIN. *Loc. cit.*

la part qui revient à chaque fonction et à leur position dans le noyau sur l'action thérapeutique des médicaments arsenicaux.

Nous devons avouer tout de suite que les résultats ne sont pas conformes aux prévisions et, sauf dans très peu de cas, ils sont assez déconcertants. Il semble impossible, à l'heure actuelle, d'établir des lois de donner des directives qui permettent de préjuger l'action thérapeutique des arsenicaux. Il est vrai qu'un certain nombre de faits ne se contredisent pas, qu'ils paraissent se répéter d'une manière constante et qu'ils méritent par conséquent d'être considérés comme dignes de venir en compte pour de futures investigations. Nous devons reconnaître en outre que quelques substances particulièrement difficiles à préparer manquent à notre collection et ainsi un certain nombre d'éléments d'appréciation nous font défaut : il est très possible que si nous les possédions, la lumière serait projetée brusquement sur l'ensemble de nos recherches.

Si, dans l'acide phénylarsinique, nous introduisons une fonction aminée en position para, la toxicité diminue légèrement, l'action thérapeutique est également renforcée (toutefois pas dans la même mesure). On pourrait conclure à une action désin-toxique et parasiticide de NH_2 . Cependant ces deux influences apparaissent surtout si la fonction aminée est en position *para*; en effet, l'acide ortho-aminophénylarsinique est très toxique et tout à fait inactif et l'acide meta-aminé n'a qu'une action fugace.

Si, maintenant, nous introduisons une seconde fonction aminée dans l'acide para, nous constatons que si la substitution est faite en ortho par rapport à la première fonction, et en meta par rapport à As, nous obtenons l'acide 3-4-diaminophénylarsinique (209) qui est extraordinairement peu toxique, car une souris de 20 grammes supporte 0 gr. 10. Malheureusement, l'action trypanocide est très irrégulière : tantôt le 209 agit très bien à de très faibles doses, tantôt il n'agit pas aux doses les plus fortes; cela s'explique, comme nous l'avons dit, quand on contrôle l'élimination de ce médicament par l'urine.

Le 209 passe, en effet, avec une grande rapidité dans l'urine et, au bout de quelques heures, on retrouve la presque totalité du médicament injecté; il n'a donc pas le temps d'agir, et il

suffit que dans quelques cas l'élimination soit moins rapide pour qu'on observe une action.

Nous voyons ici apparaître l'importance considérable de la rapidité de l'élimination.

Dans le cas des dérivés diaminés, la position des fonctions joue aussi un rôle prépondérant. Nous n'avons pu malheureusement préparer tous les isomères diaminés, mais deux cas nous suffisent pour montrer l'influence de la position. C'est ainsi que l'acide diaminé-2-5 (244) et l'acide diaminé 2-4 (273) sont environ cinq fois plus toxiques que l'acide 3-4 et que, seul, le 244 est dépourvu de toute action parasiticide. Il ne faudrait pas croire, du reste, que l'accumulation des fonctions aminées diminue la toxicité des molécules en proportion du nombre de ces fonctions : c'est ainsi que l'acide triaminophénylarsinique-3-4-5 (210) est beaucoup plus toxique que l'acide diaminé-3-4 et qu'il est incapable en outre de débarrasser de leurs trypanosomes les souris infectées, même aux plus fortes doses.

En somme, l'introduction d'une seconde fonction aminée, qui semble favoriser l'élimination très rapide du médicament, aurait une influence nettement désintoxicante.

Toutefois, ce n'est pas le cas lorsqu'on introduit cette deuxième fonction aminée dans l'acide oxyaminophénylarsinique. En effet, l'acide 3-5-diamino-4-oxyphénylarsinique (227) est beaucoup plus toxique que le 189 et son action parasiticide est très faible. Nous reviendrons sur ce corps un peu plus loin.

L'influence de la fonction aminée s'observe également dans le cas du diaminobenzoylatoxyl (231). Ce produit est quatre fois moins toxique que le monoaminobenzoylatoxyl-p- (249). L'action thérapeutique est malheureusement diminué et le coeff. C/T reste approximativement le même. Chose singulière, ainsi que dans le cas du 209 (diaminophénylarsinique), l'effet thérapeutique est très irrégulier.

Mais c'est la position du groupe aminé qui influence surtout la toxicité et les propriétés parasiticides des produits. Nous avons pu confirmer les conclusions de Breinl et Nierenstein, relatives aux trois acides o-, m-, et p-aminophénylarsiniques. La position para (atoxyl) est la plus favorable ; puis viennent par ordre d'efficacité le dérivé meta qui est très légèrement

inférieur à l'atoxyl, et enfin le dérivé ortho qui est le plus毒ique des trois et le moins efficace.

En résumé, les acides phénylarsiniques monoaminés sont toxiques, mais moins cependant que l'acide non aminé (D. M. T. = 0,0035 pour une souris de 20 grammes). L'introduction d'une deuxième fonction aminée, du moins dans les trois cas que nous connaissons, diminue la toxicité d'une façon considérable. D. M. T. = 0,060 dans le cas du 3-4-diaminé, 0,020 dans le cas du 3-6-diaminé, 0,022 dans le cas du 2-4-diaminé. L'introduction d'une troisième fonction aminée ne semble pas avoir beaucoup d'action; le seul acide triaminé que nous ayons étudié, le 3-4-5, est relativement peu toxique: D. M. T. = 0,020 pour une souris de 20 grammes.

Ces conclusions peuvent être résumées par le tableau suivant:

Acide phénylarsinique	0,003
Acide aminophénylarsinique	0,0035
Acides diaminés	0,020 à 0,10
Acide triaminé	0,020

Quant à l'action thérapeutique sur les trypanosomiases des petits animaux de laboratoire, celle du triaminé est presque nulle; celle du diaminé est grande, mais très irrégulière; celle du monoaminé est très faible; elle n'apparaît réellement que chez le para.

Examinons maintenant l'influence de la fonction *phénolique* sur l'action thérapeutique des acides arsiniques. Si, au lieu d'une fonction aminée, nous introduisons une fonction phénolique en position para dans la mol. de l'acide phénylarsinique, on obtient un résultat très favorable. L'acide oxyphénylarsinique est un produit peu toxique (D. M. T. = 0,012 pour une souris de 20 gr.) mais beaucoup plus actif que l'atoxyl sur le nagana des souris. Les résultats obtenus par nous contrastent, comme nous l'avons dit, avec ceux qui ont été publiés par Breinl et Nierenstein. Pour Nierenstein, la présence du groupe aminé ou iminé est nécessaire pour l'action parasiticide des arsenicaux; ces fonctions jouent un même rôle que le groupe chromogène de la matière colorante. Cet auteur est arrivé à ces conclusions après une série d'expériences faites sous la forme suivante: on mélange du sérum normal avec des sol. de différents arsenicaux, on laisse en contact pendant

vingt-quatre heures, on précipite par l'acide tannique, on dialyse, et on constate que, dans les mélanges où As est présent dans les précipités et absent dans les dialysats, se trouve un produit actif contre les trypanosomes. Il est évident qu'il se fait une combinaison entre les protéines du sérum et les arsenicaux, et, d'après Nierenstein, cette combinaison a lieu par l'intermédiaire de la fonction aminée.

Nous avons répété les expériences de Levaditi et Iamanouchi sur l'action *in vitro* du mélange d'atoxyl-foie sur les trypanosomes. Nous avons étendu ces expériences aux mélanges de 189 + foie et d'acide oxyphénylarsinique + foie. Dans la majorité des cas, ces trois produits mêlés avec de l'extrait de foie, suivant la technique des auteurs cités, fournissent un mélange trypanocide *in vitro* à des dilutions relativement grandes, et nous avons observé que le mélange oxyphénylarsinique-foie agit bien plus rapidement que le mélange atoxyl-foie, ainsi qu'on peut s'en convaincre en examinant les tableaux suivants qui donnent le protocole d'une de nos expériences.

Il paraît bien démontré par ces essais que la présence d'une fonction aminée n'est pas nécessaire pour que la mol. arsenicale soit active, puisque l'acide oxyphénylarsinique, qui ne contient pas de fonction aminée, agit énergiquement sur le nagana expérimental des souris et que, mélangé avec de l'extrait de foie, il donne naissance à une substance trypanocide du groupe du trypanotoxyl de Levaditi, détruisant les parasites *in vitro*.

Nous avons un autre exemple très typique qui montre que la fonction phénolique a sa part dans l'effet thérapeutique. Prenons, en effet, le cas de l'acide m-aminophénylarsinique (240); nous avons vu que son action était très fugace; si nous introduisons un OH phénolique en position para, nous obtenons l'acide amino-p-oxyphénylarsinique (189) qui est au moins dix fois moins toxique que le 240 et cinq fois plus actif. Par contre, si nous prenons l'acide p-oxyphénylarsinique et que nous introduisons une fonction aminée en position meta, nous constatons que l'augmentation du coefficient chimiothérapeutique, si elle est appréciable, est beaucoup moins notable que dans le cas précédent. Par conséquent, l'introduction d'une fonction phénolique dans un noyau aminé a une action bien

TEMPS en minutes	MÉLANGE 1,200	ATOXYL-FOIE		ATOXYL 2 p. 100	TÉMOINS
		1/800	1/1600		
5	M	M	M	M	M
10	I	M	M	M	M
20	I	A I	A I	M	M
30	I	C T I	C T I	M	M
40	I	I	C T I	M	M
50	I	I	I	M	M
60	I	I	I	M	M

TEMPS en minutes	MÉLANGE 1,200	OXYPHÉNYLARSINIQUE-FOIE		ACIDE OXYPHÉNYL- ARSINIQUE 2 p. 100	TÉMOINS
		1/800	1/1600		
5	M	M	M	M	M
10	I	C T I	C T I	M	M
20	I	I	I	M	M
30	I	I	I	M	M
40	I	I	I	M	M
50	I	I	I	M	M
60	I	I	I	M	M

M : mobiles.

I : immobiles.

A I : quelques-uns immobiles.

C T I : presque tous immobiles.

Témoin : sang avec trypanosomes dilué par solution physiologique citratée.

plus favorable que l'introduction d'une fonction aminée dans un noyau phénolique.

Il est intéressant de signaler qu'en étudiant le mode d'élimination de l'atoxyl par l'urine, Nierenstein (1) a pu montrer que ce médicament s'élimine en partie sous la forme d'acide p-oxyphénylarsinique.

D'autre part, Neven (2), en étudiant l'action *in vitro* des arsenicaux, observa que l'oxyde de p-oxyphénylarsine tue les trypanosomes en 5 minutes à la dilution de 1/4.000.000 et en 55 minutes à la dilution de 1/10.000.000. L'oxyde de

(1) NIERENSTEIN. *Zeits. f. Immunitätsf.*, 2, 1909, p. 433.

(2) NEVEN, Ueber die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis, *Thèse de Berne*, 1909.

p-aminophénylarsine, au contraire, produit de réduction de l'atoxyl, tue, d'après Ehrlich, les trypanosomes *in vitro* et seulement à la dose de 1/100.000. Il est donc dix fois moins actif que le précédent.

En définitive, aussi bien les expériences *in vitro* que les expériences *in vivo* démontrent que la fonction phénolique joue un rôle au moins aussi grand que la fonction aminée dans l'action trypanocide des arsenicaux, et c'est là, à défaut d'autres, une notion importante qui découle de nos recherches.

Pour l'OH, comme pour la fonction aminée, la position a une influence certaine. La position *ortho* est défavorable; c'est ainsi que l'acide o-oxyphénylarsinique est beaucoup plus toxique que l'isomère para, et beaucoup moins efficace.

L'acide m-oxy est peut-être plus actif que l'acide p-oxy.

Ce qui est donc bien établi, c'est l'influence vraiment défavorable de la position *ortho*, aussi bien quand il s'agit de fonction aminée que de fonction phénolique. Entre les positions *meta* et *para*, pas de différence notable.

Nous avons examiné un grand nombre d'acides aminoarsiniques dans lesquels un reste acidylé substitue un des atomes $\text{\textit{z'}}\text{H}$ de la fonction aminée. Les résultats thérapeutiques varient suivant le radical acide et suivant la position que la fonction aminée occupe dans la molécule.

Le radical formyl (COH) a une action nettement défavorable ainsi qu'on peut le voir dans la partie de ce travail qui se réfère au formylamino-oxyphénylarsinique. Par contre, l'introduction de la fonction acétylée diminue la toxicité dans tous les cas étudiés, mais le pouvoir trypanocide n'apparaît renforcé que dans le cas de l'arsacétine; dans la majorité des autres cas il est diminué.

Nous croyons pouvoir établir la règle suivante: l'acétylation de la fonction aminée *en para* augmente le pouvoir trypanocide ou, dans tous les cas, ne le diminue pas; mais quand la position aminée est *en ortho* ou *en meta*, l'action trypanocide est toujours diminuée par l'acétylation.

Un cas très intéressant est celui de l'introduction d'une fonction *aminobenzoïque*. Ce reste augmente très notablement la toxicité des acides aminés, mais, tandis que l'action thérapeutique est supprimée dans certains cas par l'introduction

de ce reste (exemple de l'aminobenzoylé du 189), par contre, avec l'atoxyl, on observe une augmentation très notable de l'action thérapeutique et, bien que dans ce cas la toxicité reste la même, le coefficient C/T passe de 1/1,2 à 1/3,5. Comme nous l'avons déjà dit, l'introduction de ce reste a pour résultat de faire disparaître l'action sur les nerfs qui est si caractéristique des dérivés acidylés de l'atoxyl et de l'atoxyl lui-même.

Nous devons noter enfin qu'il y a une très grande différence entre les dérivés de l'acide m-aminobenzoylé et ceux de l'acide para. Ici, on observe que les dérivés para-aminés sont beaucoup plus actifs que les autres. Enfin, l'introduction d'une deuxième fonction aminée dans le reste aminobenzoïque a pour effet une diminution notable de la toxicité, mais le produit obtenu a une action irrégulière. C'est exactement ce qui se passe avec le 209, c'est-à-dire dans le cas où on ajoute une fonction aminée à l'atoxyl. Le remplacement de NH² par OH dans l'aminobenzoyl ne joue qu'un rôle insignifiant.

* * *

En résumé, les expériences que nous avons faites sur les trypanosomiases de la souris montrent que, si l'influence des moindres modifications apportées à des molécules peut être déterminée avec une précision qu'on observe rarement quand il s'agit d'une action pharmacologique, il est impossible, dans l'état actuel des connaissances, d'assigner à l'avance telle ou telle valeur à une fonction ou à la place qu'elle occupe. On peut se rendre compte de ces difficultés de prévision par les exemples typiques du 189 et du 269.

Des trois acides aminés, c'est le para qui est le plus actif. Des trois acides phénoliques, c'est le meta qui est le plus actif. Si donc nous fixons à la molécule d'acide phénylarsinique une fonction aminée en para et une fonction phénolique en meta, nous aurons, semble-t-il, réalisé les conditions les plus favorables à une action maxima. Or il n'en est rien : l'acide où la fonction OH est en para et la fonction NH² en meta est plus actif que son isomère. Par contre, en introduisant une fonction phénolique en ortho, c'est-à-dire dans la position la plus défa-

vable, on renforce considérablement l'action d'une fonction aminée en para.

Il faudra encore beaucoup de travaux comme celui-ci, comme celui de Mesnil et Nicolle et comme ceux d'Ehrlich et de ses élèves, avant de pouvoir établir les lois de l'action thérapeutique d'une position déterminée.

ACTION DES ACIDES ARSINIQUES SUR LA SPIRILLOSE

(En collaboration avec M. Levaditi.)

Un certain nombre des produits qui ont été étudiés dans le chapitre précédent ont été également expérimentés sur les maladies produites par les spirochètes (syphilis, fièvre récurrente, pian, spirillose des poules). Nous allons exposer, le plus rapidement possible, le résultat de nos recherches. Nous y joindrons quelques données sur les acides étudiés par d'autres expérimentateurs.

P-AMINOPHÉNYLARSINATE DE SOUDE (ATOXYL). — Les résultats obtenus avec l'atoxyl sur les spirilloses expérimentales ne sont pas très favorables. Hata (1) dit que dans la fièvre récurrente des souris, l'atoxyl est inactif en injections sous-cutanées et qu'il agit mieux par la voie digestive. Par contre, dans la fièvre récurrente humaine, Iversen (2), Bitter et Drayer (3) n'ont pas été mécontents. On observe là, en somme, quelque chose d'analogique à ce qui se passe dans la maladie du sommeil : l'atoxyl agit mieux sur l'homme que sur les animaux. C'est généralement le contraire qui a lieu et c'est ce qui rend ces recherches si difficiles, car peut-être faudrait-il faire expérimenter sur l'homme non pas les produits qui agissent le mieux sur les animaux, mais ceux qui agissent le moins bien.

Sur les spirilloses le coefficient ch. th. est plus favorable que sur la fièvre récurrente, il atteint 1/2 (Hata).

Dans le traitement de la syphilis expérimentale des singes,

(1) HATA (EHRLICH et HATA). *La Quimioterapia experimental de las spirillosis*, Madrid (Trad. G. del. Real), p. 31.

(2) IVERSEN, *Ibid.*, p. 123.

(3) BITTER et DRAYER. *Ibid.*, p. 147.

l'atoxyl a été essayé pour la première fois par Salmon (1), Uhlenhuth, Hoffmann et Weidenz (2). Levaditi et Iamanouchi (3) confirment les bons résultats sur la syphilis des singes ainsi que sur la kératite syphilitique du lapin.

A la suite des essais sur l'animal, Salmon, Hallopeau (4), Lesser (5), Lassar (6), Zeissel (7), Neisser (8), Zwange (9), etc., ont introduit l'atoxyl dans le traitement de la syphilis humaine, mais on sait que son emploi fut abandonné rapidement à cause de la fréquence des cas d'amaurose qui ont été observés à la suite de l'emploi des fortes doses qu'il était nécessaire d'administrer pour obtenir des résultats curatifs.

ACÉTYLAMINOPHÉNYLARSINATE DE SOUDE (ARSACÉTINE). — Dans le traitement de la fièvre récurrente des souris, Hata (10) a obtenu, avec ce produit, de meilleurs résultats qu'avec l'atoxyl. Iversen (11), sur la récurrente humaine, a guéri des malades dans 52 p. 100 des cas en intervenant sitôt après la première attaque.

Hata (12) a essayé également l'arsacétine avec succès dans la spirillose des poules. D. M. T. = 0,125 environ par kilogramme. Dose curative = 0,030-40. C/T = 1/3,3.

L'arsacétine a été également essayée sur la syphilis humaine, mais n'offre aucun avantage sur l'atoxyl; au contraire, les accidents sur le nerf optique paraissent être plus fréquents.

AMIDE BENZÈNE SULFONIQUE DE L'ATOXYL (HECTINE). — Cette substance, préparée par Mouneyrat, est la seule dont l'emploi ait persisté dans la série de l'atoxyl. Elle a surtout été préco-

(1) SALMON *C. R. Soc. Biol.*, 1907, p. 483 et 581. Ces *Annales*, 22, 1908, p. 66.

(2) UHLENHUTH, HOFFMANN et WEIDENZ. *Deut. med. Woch.*, 1907, p. 1390. — UHLENHUTH et WEIDENZ *Deut. med. Woch.*, 1508, n° 20.

(3) LEVADITI et IAMANOUCHI. *C. R. Soc. Biol.*, 1, 1908, p. 911.

(4) HALLOPEAU. *C. R. Acad. Méd.*, 4 juin 1907.

(5) LESSER. *Deut. med. Woch.*, 1907, p. 1076, 1313 et 1319.

(6) LASAR. *Berl. klin. Woch.*, 1907, 684.

(7) ZEISSEL. *Wien. med. Presse*, 1907, p. 24.

(8) NEISSER. *Deut. med. Woch.*, 1908, p. 1500.

(9) ZWANGE. *Inaug.-Diss.*, Halle, 1908.

(10) HATA. *Loc. cit.*, p. 33.

(11) IVERSEN. *Ibid.*, p. 123.

(12) HATA. *Ibid.*, p. 66.

nisée par Balzer (1). Les résultats publiés sont assez favorables.

ACIDE P-GLYCINEAMIDEPHÉNYLARSINIQUE (TRYPARSAMIDE). — Suivant Brown et Pearce (2), la tryparsamide possède une certaine action sur les infections produites par les spirochètes du groupe de la récurrente, sur le tréponème de la syphilis, mais l'action n'a aucun caractère définitif.

AMIDE BENZARSINIQUE DE L'ACIDE AMINOPHÉNYLACÉTIQUE (201). — Le 201 agit sur la syphilis expérimentale des lapins, mais seulement à très fortes doses; son action est fugace. Ainsi, un lapin ayant reçu 0,30 par kilogr. de ce produit est resté pendant neuf jours sans spirochètes, mais après ce délai on observa une rechute.

ACIDE AMINO-OXYPHÉNYLARSINIQUE (189). — Nous avons dit antérieurement que ce produit a été essayé par Hata sur la fièvre récurrente des souris. Le coefficient ther. C/T s'est trouvé tout aussi favorable que celui fourni par le 606.

Levaditi et Navarro-Martin (3) ont étudié, avec beaucoup de soin, l'action thérapeutique du 189 sur la syphilis expérimentale des lapins et la spirillose des poules :

Spirillose des poules. — D. M. T. (poules) = 0,40 (sol. au 1/8). Le résultat des expériences est le suivant : 1^o l'injection intramusculaire du 189 à la dose de 0,10 par kilogramme faite quatre jours avant l'infection n'a aucune action préventive; 2^o Si l'injection est faite en même temps que l'infection, l'action thérapeutique se manifeste à la dose de 0,10 par kilogramme; 3^o Le 189 agit curativement sur la spirillose de la poule. La dose maxima efficace est d'environ 0,05 par kilogramme, le coefficient C/T est donc 1/8.

Syphilis expérimentale des lapins. — La D. M. T. pour le lapin est de 0,40 par kilogramme en injections sous-cutanées, et 0,25 en injections intraveineuses. Les recherches de Levaditi et Navarro-Martin montrent que l'acide oxyaminophénylarsinique

(1) BALZER et MOUNEYRAT. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, Paris, 4 juin 1909.

(2) BROWN et PEARCE. *J. exp. med.*, 30, p. 417-496.

(3) LEVADITI et NAVARRO-MARTIN. Ces *Annales*, 36, 1922, p. 46.

(acide du 189) administré par la voie intramusculaire, en suspension huileuse, donne le même résultat que le sel sodique en sol. aqueuse ou en suspension huileuse. Quelle que soit la forme d'introduction du 189, il exerce une action rapide et manifeste sur la syphilis expérimentale des lapins; la dose efficace est de 0,10 par kilogramme en suspension dans l'huile et 0,15 en sol. aqueuse.

Le coefficient chimiothérapeutique est moins favorable que celui du 606. Par contre, le 189 a le grand avantage d'être peu toxique et d'être un corps parfaitement défini.

A la suite de ces expériences sur les animaux, le 189 a été essayé par les Drs Fournier, Guénot et Schwartz (1) dans le traitement de la syphilis humaine. Ces auteurs concluent de leurs expériences que le 189 est un antisyphilitique énergique qui fait disparaître rapidement les lésions primaires et secondaires. Dans quelques rares cas on a observé des récidives après la première série d'injections. L'action sur le Wassermann est lente; elle ne se manifeste ordinairement qu'après la seconde série d'injections, elle s'atténue alors et devient fréquemment négative. C'est surtout sur l'état général que l'action de ce produit est notable; cette action devrait le faire employer dans tous les états pathologiques où l'arsenic a des indications. Chez aucun malade on n'a observé d'accident général sérieux et ces docteurs concluent que, étant données la commodité de son emploi et son peu de toxicité, on devrait recommander son utilisation dans les cas où les autres préparations arsenicales (arsénobenzol et novarsénobenzol) sont difficilement applicables ou mal tolérées, particulièrement chez les malades débiles, cachectiques ou ayant des tares viscérales graves (comme on le verra plus loin les propriétés du 189 se retrouvant dans son dérivé acétylé, il sera préférable d'employer ce dernier dont l'administration est encore plus commode).

Beurnier et Clapier (2) ont étudié l'action du 189 sur le pian. Le pian généralisé, aigu, a été guéri après 4-6 injections faites à quarante-huit heures d'intervalle. Ces auteurs comparent l'action du 189 avec celle du novarsénobenzol, médicament

(1) L. FOURNIER, L. GUÉNOT et A. SCHWARTZ. *Ces Annales*, 36, novembre 1922, p. 72.

(2) BEURNIER et CLAPIER. *Bull. Soc. Path. exot.*, juillet 1922, p. 529 et 607.

dont ils ont déjà une longue pratique. Il est nécessaire d'employer quatre fois plus de 189 que d'arsénobenzol, mais la rapidité d'action est comparable, la régression des lésions est aussi nette qu'avec le 606 et se produit en trois, quatre jours. Les auteurs recommandent le 189 à cause de sa facilité d'emploi (Injections intramusculaires).

A la suite des résultats dont nous parlerons plus loin observés par Levaditi et Navarro-Martin dans le traitement de la syphilis par le 190 (dérivé acétylé du 189), par la voie digestive, Beurnier et Clapier ont essayé le 189 par la même voie dans le traitement du pian. Les résultats sont très favorables, l'action est un peu plus lente que lorsque le médicament est introduit par la voie sous-cutanée.

ISOMÈRES DE L'ACIDE 3-AMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE. — Nous avons essayé au laboratoire de M. Levaditi quelques acides aminophénoliques isomères du 189, mais les résultats ont été inférieurs à ceux que l'on observe avec ce dernier. C'est ainsi que le 224 (acide 3-amino-6-oxyphénylarsinique), injecté à la dose de 0,10 par kilogramme de lapin, a donné une rechute après vingt cinq jours.

ACIDE 3-ACÉTYLAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (190). — Nous avons indiqué antérieurement que l'acétylation du 189 a pour résultat une forte atténuation de l'action dans le traitement des trypanosomiases. Il n'en est pas ainsi quand il s'agit des spirilloses, car le 190 a sur ces parasites une action énergique. En collaboration avec M. Levaditi (1), l'un de nous a entrepris une étude très complète du 190 dans le traitement de la syphilis, aussi bien par la voie sous-cutanée que par la voie digestive, étude qui montre que l'administration par la voie buccale amène la guérison rapide et définitive des lésions syphilitiques. Les tréponèmes disparaissent du deuxième au troisième jour qui suit l'administration du médicament; la dose thérapeutique efficace, de même que la dose toxique, est assez difficile à déterminer par la voie digestive, mais il semble qu'elle n'est pas supérieure à celle qui doit être injectée sous

(1) LEVADITI et NAVARRO-MARTIN. Ces *Annales*, 36, 1922, p. 46. — LEVADITI et NAVARRO-MARTIN. *C. R. Acad. des Sc.*, 114, 27 Mars 1922, p. 893.

la peau. D'autre part, l'élimination de As par les urines montre que le 190 est absorbé rapidement et en quantité notable par la voie digestive.

A la suite des essais sur l'animal par Levaditi et Navarro-Martin, les Drs Fournier, Guénot et Schwartz (1) ont montré, par une série d'expériences, la grande valeur du 190 dans la prophylaxie de la syphilis. Ces expériences montrent que, par la voie buccale, le 190, administré à temps et à des doses relativement faibles, empêche l'éclosion de la syphilis. Les détails des expériences ont été publiés tout récemment dans ces Annales (novembre 1922), ce qui nous dispense d'en parler plus longuement ici.

La qualité du reste acide qui vient remplacer un des H de la fonction aminée du 189 n'est pas indifférente, ainsi qu'on peut le voir par les trois exemples suivants :

ACIDE 4-4'-DIOXY-3-3'-DIAMINO-DIPHÉNYLURÉE-4-4'-ARSINIQUE (199). — Ce produit qui provient de l'action du phosgène sur le 189 n'a qu'une action fugace sur la syphilis des lapins et on n'observe qu'une disparition temporaire des tréponèmes.

ACIDE M-AMINOBENZOYL-3'-AMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (232). — Ce produit n'a aucune espèce d'action sur la syphilis, pas plus que l'uréthane correspondante (231). C'est ainsi qu'un lapin syphilitique ayant reçu une dose de 0,10 par kilogramme meurt intoxiqué six jours après l'administration du composé, sans qu'on ait pu observer le moindre changement dans les lésions et encore moins la disparition des spirochètes.

Un corps assez intéressant, car il y en a peu de cette série qui aient été essayés, est un dérivé de l'acide oxyaminé qui porte une substitution à l'H de l'OH : c'est l'acide 2-*amino-4-oxyacétique phénylarsinique* (250). Ce produit est très peu toxique, mais il est tout à fait inefficace (préparé par M. Girard).

ACIDE 3-4-DIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (209). — Avec M. Levaditi l'un de nous a étudié, avec beaucoup de soin, cette substance dans le traitement de la spirillose des poules et de la syphilis

(1) FOURNIER, LEVADITI, NAVARRO-MARTIN et SCHWARTZ. *C. R. Acad. des Sc.*, 174, 22 mai 1922, p. 1380. — LEVADITI et NAVARRO-MARTIN, avec FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ. Ces *Annales*, 26, novembre 1922.

des lapins. Le 209 est remarquable par son peu de toxicité. Nous avons vu que chez les souris on pouvait donner jusqu'à 0,06 pour 20 grammes. Malheureusement, comme dans le cas des trypanosomiases, son action est irrégulière et fréquemment passagère dans le traitement de la syphilis. Il s'agit, du reste, d'une substance qui s'élimine avec une très grande rapidité, comme on le verra plus loin. Injecté à des poules, à la dose de 0,10 par kilogramme d'animal, en même temps que l'on fait une inoculation de sang riche en spirilles, le 209 est incapable de guérir l'infection qui se manifeste le même jour que chez les animaux témoins : par conséquent, aucune action préventive. Par contre, dans la spirillose déclarée, on obtient la guérison de l'animal à partir de 0,15 par kilogramme, alors que la dose maximum tolérée est de 0,50. Dans le traitement de la syphilis des lapins, on a des guérisons avec des doses de 0,10, mais pour observer une disparition définitive des lésions, il faut éléver la dose à 0,15 (D. M. T. = 0,50).

A la suite de ces essais sur les lapins, en somme très favorables, nous avons, avec M. Levaditi, traité un cas de syphilis humaine. Un jeune homme, présentant des lésions primaires du pénis bourrées de spirochètes, reçut 4 grammes du médicament en l'espace de huit jours ; seize jours après le début du traitement, les tréponèmes reparurent dans la lésion. Des dosages d'As dans l'urine ont montré que le médicament s'élimine presque entièrement par les reins avec une très grande rapidité.

ACIDE 3-6-DIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (244). — C'est un isomère de l'acide précédent. Il a une certaine action sur les tréponèmes. Un lapin ayant reçu 0,08 par kilogramme est resté guéri pendant un mois, après quoi il a eu une rechute.

ACIDE 3-5-DIAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (227). — Nous avons déjà dit, à propos des trypanosomiases, que, contrairement à toute attente, l'addition d'une fonction aminée au 189 faisait disparaître presque complètement l'action trypanocide. Il en est de même vis-à-vis de la syphilis. Même administré à des doses mortelles, le 227 n'arrive pas à faire disparaître les tréponèmes des lésions. D'une manière encore bien plus claire que

dans le traitement des trypanosomiases, l'action défavorable d'une deuxième fonction aminée apparaît ici très nette.

ACIDE 3-5-MONOACÉYLDIAMINOPHÉNYLARSINIQUE (225). — En constatant l'influence défavorable de la fonction aminée, on pouvait espérer qu'en bloquant cette fonction par un reste acide, on verrait réapparaître les propriétés remarquables du 189. Mais il n'en est rien. Dépourvu, comme nous l'avons vu, de tout pouvoir trypanocide, le 225 s'est montré aussi inefficace sur la syphilis des lapins, même quand on l'administre aux plus fortes doses. Le fait que ce composé est dépourvu de toute efficacité sur les tréponèmes de la syphilis est un des plus intéressants et des plus inattendus. Dans ce produit, en effet, les deux fonctions OH et acétylaminée du 190 restent libres dans la même position qu'elles occupent dans ce dernier, et si on le considère autrement, on voit aussi qu'il possède les mêmes fonctions que le 189. Il devrait donc agir très énergiquement à la fois sur les trypanosomes et sur les spirochètes : il est surprenant de constater le contraire.

ACIDE 3-5-DIACÉYLDIAMINO-4-OXYPHÉNYLARSINIQUE (226). — Il était facile de prévoir que cette substance serait dépourvue de toute action thérapeutique sur les spirilles.

* * *

En définitive, de tous les acides arsiniques essayés contre les spirilloses, le plus intéressant est l'acide-3-acétylamo-4-oxyphénolarsinique (190 ou Stovarsol). Bien que les essais sur l'animal l'aient fait apparaître très légèrement inférieur comme action thérapeutique au 189, cette infériorité est compensée par ce grand avantage que le 190 se conserve parfaitement à l'air et qu'il est par conséquent d'une stabilité indéfinie. D'autre part, l'action préventive contre la syphilis s'est montrée d'une manière constante quand il est administré par la voie digestive ; cette voie d'administration, beaucoup plus pratique que les injections intraveineuses ou intramusculaires des arsénobenzols, beaucoup plus facile d'autre part à dissimuler que les applications locales de pommades, permet de prévoir que le 190 peut jouer un rôle très important dans la disparition de la syphilis.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Si nous résumons maintenant les faits que nous avons observés en ne relevant que ceux qui sont communs aux trypanosomiases, aux spirilloses et à la syphilis, nous pouvons donner les conclusions suivantes :

1^o La fonction aminée a un pouvoir désintoxicant certain, quand elle est placée en para ou en meta. Elle augmente légèrement le pouvoir parasiticide de l'acide phénylarsinique, à la condition, toutefois, que la substitution soit faite en para ou en meta. La position ortho est toujours très mauvaise.

2^o Une deuxième fonction aminée, au voisinage de la fonction aminée en para, diminue encore la toxicité, mais, par suite de l'élimination très rapide du médicament par les urines, le dérivé diaminé n'a qu'une action fugace.

3^o Une troisième fonction aminée augmente la toxicité et diminue l'action thérapeutique.

4^o La fonction phénolique OH augmente notablement l'action parasiticide de l'acide phénylarsinique. L'influence de cette substitution est notablement plus grande que celle de la substitution par la fonction aminée. La position de l'OH joue également un rôle, mais moins important qu'avec la fonction aminée ; la position para ne paraît pas être ici la plus favorable ; la position ortho est mauvaise quand elle est seule ; au contraire, elle est favorable quand il y a une fonction aminée en para.

5^o Le produit qui donne les résultats les meilleurs (sur les petits animaux) et qui semble par conséquent contenir les meilleures fonctions dans les meilleures positions possibles est l'*acide 4-amino-2-oxyphénylarsinique* (269).

6^o Le blocage de la fonction aminée du 189 et de la plupart de ses isomères a toujours donné un résultat défavorable dans le traitement des *trypanosomiases*, quel que fût le reste acide ; mais quand la fonction aminée est en para, l'acétylation a peu d'influence.

7^o Par contre, l'acétylation de la fonction aminée ne diminue que fort peu le pouvoir *spirilloocide* du 189.

L'acétylaminooxyphénylarsinique (190 ou Stovarsol), admi-

nistré par la voie digestive, prévient la syphilis et guérit les lésions syphilitiques.

8° Le blocage de la fonction aminée de l'atoxyl donne des résultats très variables suivant la nature du reste acide. Le reste formique augmente considérablement l'action toxique ou du moins l'action sur les nerfs. Par contre, le reste aminobenzoïque fait disparaître totalement l'action nerveuse. Même aux plus fortes doses, l'aminobenzoylatoxyl ne donne pas de souris danseuses.

9° Du reste, un grand nombre de produits essayés par nous sont dépourvus de toute action sur les nerfs. En voici la liste :

- Acides 3-5-diamino-4-oxyphénylarsinique.
- 3-5-monoacétyldiamino-4-oxyphénylarsinique.
- 3-5-diacétyldiamino-4-oxyphénylarsinique.
- 3-4-5-triaminophénylarsinique.

(dans tous ces produits les 3 positions 3, 4 et 5 sont occupées).

- Acides p-aminobenzoylanilarsinique.
- Uréthane benzoylanilarsinique.
- Acides diaminobenzoylanilarsinique.
- m-aminobenzoylanilarsinique.
- m-uréthanebenzoylaminophénolarsinique.
- p-aminobenzoylaminophénolarsinique.
- p-uréthanebenzoylaminophénolarsinique.

(comme on peut le voir, tous ces corps sont des dérivés de l'acide aminobenzoïque).

- Acides 2-amino-4-oxyphénylarsinique et ses 2 dérivés :
- 2-acétylamino-4-oxyphénylarsinique.
- 2-amino-4-oxyacétique phénylarsinique.

Dans ces trois produits les positions 2-4 sont occupées.

On voit, en somme, que l'action sur les nerfs est assez limitée et nous espérons pouvoir en déterminer les conditions chimiques avec certitude.

ANNEXE I

Le tableau suivant résume tout ce que nous savons sur les doses maxima tolérées (D. M. T.), les doses efficaces (D. T.) et le rapport chimiothérapeutique C/T. C = dose curative. T = dose tolérée.

ACIDES

Acide phénylarsinique	
— 3,5-dichlorophénylarsinique	
— 3,5-dichloro-4-iodophénylarsinique	
— 4-nitro-phénylarsinique	
— 4-oxy-phénylarsinique	(253)
— 2-oxy-phénylarsinique	(261)
— 3-oxy-phénylarsinique	(264)
— 4 acétyloxyphénylarsinique	(267)
— 3,5-dichloro-4-oxyphénylarsinique	
— 2-aminophénylarsinique	(254)
— 3-aminophénylarsinique	(240)
— 4-aminophénylarsinique	(Atoxyl)
— 4-N-diméthylaminophénylarsinique	
— 3-méthyl-4-aminophénylarsinique	(Kharsine)
— 4-acétylaminophénylarsinique	(Arsacétine)
— 4-acétylamo-3-méthylphénylarsinique	(Orsudan)
 Méthényl-atoxyl	
1,2-oxybenzylidène-atoxyl	
1,4-oxybenzylidène-atoxyl	
Trioxybenzylidène-atoxyl	
Azophénolatoxyl	
Azonaphitolatoxyl	
 Acide phénazine-diarsinique	
 Acide 4-diméthylamino-2-méthylazobenzènearsinique	
Amide benzène sulfonique de l'atoxyl	(Hectine)
 Méthylène sulfoxylate de l'atoxyl	
 Urée asymétrique de l'atoxyl	
Urée symétrique de l'atoxyl	(198)
Allyl thiocarbamino-atoxyl	
Acide phénylglycinamide arsinique	(Tryparsamide)
Uréide de l'acide phénylglycine arsinique	
α et β-méthyluréide de l'acide phénylglycine arsinique	
4-aminobenzoyl-atoxyl	(249)
4 acétylaminobenzoyl atoxyl	(266)
Uréthane benzoylatoxyl	(243)
Urée de l'aminobenzoyl atoxyl	(265)
Diaminobenzoylatoxyl	(251)

FORMULES	D. T.	D. M. T.	D. C.	C. T.
$\text{C}^6\text{H}^5\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,0025	Légère action.	"	
$\text{C}^6\text{H}^3(\text{Cl})^2\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,001	"	"	"
$\text{C}^6\text{H}^3(\text{Cl})^2\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,0005	"	"	"
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NO}^2)_4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Plus toxique que l'acide phénylarsinique, très légère action.			"
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})_4\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,013	0,010	0,005	1/2
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})_2\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,005	Légère action.	"	
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{OH})_3\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,008	0,007	0,002	4/3
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{OCOCH}^3)_4\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,015	0,014	0,004	1/3,5
$\text{C}^6\text{H}^2(\text{Cl})^2\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,014	0,010	1
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NH}^2)_2\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,003	Lég. action	"
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NH}^2)_3\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,0045	Lég. action.	"
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NH}^2)_4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,0033	0,0033	1
$\text{CH}^3\text{N}_4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Plus tox. et moins actif que l'atoxyl.			"
$\text{CH}^3\text{N}_4\text{C}^6\text{H}^3\text{AsO}^3\text{H}^2$	Plus toxique que l'atoxyl.			"
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NHCOCH}^3)_4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	10,025-0,033	10,025-0,033	1
$\text{C}^6\text{H}^4(\text{NHCOCH}^3)_4(\text{CH}^3)_3\text{AsO}^3\text{H}^2$	Moins toxique que la kharsine.			"
$\text{CH}^2=\text{N}_4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Agit sur les trypanosomes.			
$\text{OH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}=\text{N})_1-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Disparition temporaire.			"
$\text{OH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}=\text{N})_1-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Sans action.			"
$\text{OH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}=\text{N})_1-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	10,025-0,033	10,025-0,033	1
$\text{OH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CH}=\text{N})_1-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	N'agit pas sur les trypanosomes.			"
$\text{OH}-\text{C}^6\text{H}^4\text{N}=\text{NC}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	N'agit pas sur les trypanosomes.			"
$\text{OH}-\text{C}^6\text{H}^4\text{N}=\text{NC}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	N'agit pas sur les trypanosomes.			"
$\text{AsO}^3\text{H}^2)_4-\text{C}^6\text{H}^3\left(\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{N} \end{array}\right)_{4-4'}\text{C}^6\text{H}^3\text{AsO}^3\text{H}^2$	N'agit pas sur les trypanosomes.			"
$(\text{CH}^3)_4\text{N}_4\text{C}^6\text{H}^4(\text{N}=\text{N})_1-4\text{C}^6\text{H}^3(\text{CH}^3)_2\text{AsO}^3\text{H}^2$	Légère action sur les trypanosomes.			"
$\text{C}^6\text{H}^5(\text{SO}_2\text{NH})_4\text{C}^6\text{H}^3\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,0053	Pas d'action sur T.	"
$\text{NaOSOCH}^3\text{NH})_4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,0066	Moins effic. que l'atoxyl.	"
$\text{NH}_2\text{CONH}_2\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,012	0,012	1
$\text{CO}[(\text{NH})_4-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2]_2$	Moins tox. que l'atoxyl. Act. nulle.			"
$\text{CH}^2=\text{CHCH}^2\text{NHCSNH}^2\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	Moins toxique que l'atoxyl.			"
$\text{NH}_2\text{COCH}^2\text{NH}_2\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,040-0,042	"	0,013	1/3
$\text{NH}_2\text{CONHCOCH}^2\text{NH}_2\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,05	0,04	0,02	1/2
$\text{NH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CONH})_2-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,0035-0,004	0,001	1/3-1/4
$\text{CH}^2\text{CONH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CONH})_2-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	0,004	"	0,004	1
$\text{C}^6\text{H}^4\text{OCONH}_2\text{C}^6\text{H}^4(\text{CONH})_2-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,005	Lég. action.	"
$\text{CO}[(\text{NH})_4\text{C}^6\text{H}^4(\text{CONH})_2-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2]^2$	Peu toxique. Sans action.			"
$\text{NH}_2)_3-4\text{C}^6\text{H}^4(\text{CONH})_2-4\text{C}^6\text{H}^4\text{AsO}^3\text{H}^2$	"	0,020	0,006	1/3

ACIDES

4-oxybenzoylatoxyl	263
4-aminophénylacétylatoxyl	(255)
Acide 3-acétylaminophénylarsinique	(241)
— 2-acétylaminophénylarsinique	(256)
— 3-amino-4-oxyphénylarsinique	(189)
— 2-amino-3-oxyphénylarsinique	(218)
— 2-amino-4-oxyphénylarsinique	(258)
— 2-amino-5-oxyphénylarsinique	(242)
— 3-amino-6-oxyphénylarsinique	(224)
— 4-amino-3-oxyphénylarsinique	(248)
— 4-amino-2-oxyphénylarsinique	(269)
— 3-acétylamoно-4-oxyphénylarsinique	(190)
— 2-acétylamoно-3-oxyphénylarsinique	(219)
— 2-acétylamoно-4-oxyphénylarsinique	(260)
— 3-acétylamoно-6-oxyphénylarsinique	(246)
— 4-acétylamoно-2-oxyphénylarsinique	(270)
— 4-acétylamoно-3-oxyphénylarsinique	(252)
— 4-4'-dioxy-3-3'-diphénylurée-4-4'-diarsinique	(199)
— 3-chloracétylamoно-4-oxyphénylarsinique	(200)
— 3-aminobenzoyl-3'-amino-4'-oxyphénylarsinique	(232)
Uréthane 3-aminobenzoyl-3'-amino-4'-oxyphénylarsinique	(231)
Acide 4-aminobenzoyl-3'-amino-4'-oxyphénylarsinique	(229)
Uréthane benzoyl 4-3'-amino-4'-oxyphénylarsinique	(228)
Acide 3-formylamino-4-oxyphénylarsinique	(257)
— 2-amino-4-oxyacétique phénylarsinique	(250)
— 2-4-dioxyphénylarsinique	(259)
— 2-4 diaminophénylarsinique	(273)
— 3-4-diaminophénylarsinique	(209)
— 3-6-diaminophénylarsinique	(244)
— 4 acétylamino-2-aminophénylarsinique	(272)
— triaminophénylarsinique	(210)
— 3-5-diamino-4-oxyphénylarsinique	(227)
— 3-5-monoacétyldiamino-4-oxyphénylarsinique	(225)
— 3-5-diacétyldiamino-4-oxyphénylarsinique	(226)
— benzarsinique	•
— 3-aminobenzarsinique	•
— 4-phénylacétique arsinique	(187)
Amide benzarsinique de l'acide aminophénylacétique	(201)
Chlorhydrate de l'acide arsinique benzyldiméthylamine	(188)

FORMULES	D. T.	D. M. T.	D. C.	G/T
(OH) ₄ C ⁶ H ⁴ (CONH) ₁ -4'C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,006	0,002	1/3
(NH ²) ₄ C ⁶ H ⁴ (CH ² CONH) ₁ -4'C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,006	0,003	1/2
(CH ³ CONH) ₃ C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	0,015	0,010	+ de 0,003	1/2
(CH ³ CONH) ₂ C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	0,010		Légère action.	»
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	0,040	0,035	0,007	1/5
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,006-0,007	0,003	1/2,2
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,028-0,030	0,028	4
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	0,035-0,040	0,020	0,010	1/2
C ⁶ H ³ (NH ²) ₃ (OH) ₂ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,008	0,005	4
C ⁶ H ³ (NH ²) ₄ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	+ de 0,035	0,030	0,015	1/2
C ⁶ H ³ (NH ²) ₄ (OH) ₂ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,045	0,002	1/8
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₃ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	»	Pas d'action	»	»
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₂ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	0,020	Id.	»	»
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₂ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	+ de 0,050	Id.	»	»
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₃ (OH) ₅ (AsO ³ H ²) ₁	0,030	Id.	»	»
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₄ (OH) ₂ (AsO ³ H ²) ₁	0,030	0,025	0,002	1/12,5
C ⁶ H ³ (NHCOC ³) ₄ (OH) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,035	0,015-0,020	1/2
CO[(NH) ₃ -3(OH)-4-C ⁶ H ³ (AsO ³ H ²) ₁ -1] ²	»	0,040	Agit un peu sur les tryp.	»
C ⁶ H ⁴ (NHCOC ² Cl) ₃ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	0,006	»	Lég. action.	»
(NH ²) ₃ C ⁶ H ⁴ (CONH) ₁ -3'C ⁶ H ³ (OH) _{4'} (AsO ³ H ²) ₁	»	0,007-0,008	Lég. action.	»
(C ² H ⁵ CO ² NH) ₃ C ⁶ H ⁴ (CONH) ₁ -3'C ⁶ H ³ (OH) _{4'} AsO ³ H ²) ₁	»	0,015	Aucune act.	»
(NH ²) ₄ C ⁶ H ⁴ (CONH) ₁ -3'C ⁶ H ³ (OH) _{4'} (AsO ³ H ²) ₁	0,003	»	Lég. action.	»
(C ² H ⁵ CO ² NH) ₄ C ⁶ H ⁴ (CONH) ₁ -3'C ⁶ H ³ (OH) _{4'} (AsO ³ H ²) ₁	»	0,005-0,007	Act. du pré cédent renf.	»
(HOCNII) ₃ C ⁶ H ³ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	0,030	0,010	Act. passag.	»
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ (OCH ² CO ² H) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	+ de 0,040	»	Act. passag.	»
C ⁶ H ³ (OH) ² -4(AsO ³ H ²) ₁	»	0,009	Lég. action.	»
C ⁶ H ³ (NH ²) ² -4(AsO ³ H ²) ₁	»	0,022	0,009	1/2,5
C ⁶ H ³ (NH ²) ³ -4(AsO ³ H ²) ₁	+ de 0,1	0,060	Act. irrégul.	»
C ⁶ H ³ (NH ²) ³ -5(AsO ³ H ²) ₁	»	0,029	Act. fugace	»
C ⁶ H ³ (NH ²) ₂ NII. COCH ³) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,040	0,009	1/3
C ⁶ H ² (NII) ² -3-4-5(AsO ³ H ²) ₁	0,030	»	Lég. action	»
C ⁶ H ² (OH) ₄ (NH ²) ² -3-5(AsO ³ H ²) ₁	0,005	»	Très faible action.	»
C ⁶ H ² (NII) ² 3(NHCOC ³) ₃ (OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	0,020	»	0,018	4
C ⁶ H ² (NHCOC ³) ² -5(OH) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,015	Act. nulle.	»
C ⁶ H ⁴ (CO ² H) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	0,50 par kg. (lapin) 0,013 (souris 20 gr.)			»
C ⁶ H ³ (CO ² H) ₄ (NH ²) ₃ (AsO ³ H ²) ₁	4,66 par kilogramme de lapin.			»
C ⁶ H ⁴ (CH ² CO ² H) ₄ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,0045	Lég. action.	»
(CO ² HCH ²) ₄ C ⁶ H ⁴ (NH ² CO) ₁ -4'C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,050	0,035-0,040	4
[(CH ³) ² NCH ²) ₄ C ⁶ H ⁴ (AsO ³ H ²) ₁	»	0,0045	Act. nulle.	»

Dans certains cas nous indiquons la dose toxique, surtout quand il y a un écart assez notable entre cette dose et celle à partir de laquelle apparaissent les troubles nerveux.

ANNEXE II

Le tableau suivant donne immédiatement les doses d'un médicament quelconque qu'il faut injecter à des souris pour des poids variant entre 10 et 30 grammes, en prenant comme

DOSSES	10 gr.	11 gr.	12 gr.	13 gr.	14 gr.	15 gr.	16 gr.	17 gr.	18 gr.	19 gr.
0,0005 . .	0,00025	0,000275	0,0003	0,000325	0,000350	0,000375	0,0004	0,000425	0,000450	0,000455
0,004 . .	0,0005	0,00055	0,00060	0,00065	6,0007	0,00075	0,0008	0,00085	0,0009	0,00095
0,002 . .	0,001	0,0011	0,0012	0,0013	0,0014	0,0015	0,0016	0,0017	0,0018	0,0019
0,003 . .	0,0015	0,00165	0,0018	0,00195	0,0021	0,00225	0,0024	0,00255	0,0027	0,00285
0,004 . .	0,002	0,0022	0,0024	0,0026	0,0028	0,0030	0,0032	0,0034	0,0036	0,0038
0,005 . .	0,0025	0,00275	0,003	0,00325	0,00350	0,00375	0,004	0,00425	0,00450	0,00475
0,006 . .	0,003	0,0033	0,0036	0,0039	0,0042	0,0045	0,0048	0,0051	0,0054	0,0057
0,007 . .	0,0035	0,00385	0,0042	0,00455	0,0049	0,00525	0,0056	0,00595	0,0063	0,00665
0,008 . .	0,004	0,0044	0,0048	0,0052	0,0056	0,0060	0,0064	0,0068	0,0072	0,0076
0,009 . .	0,0045	0,00495	0,0054	0,00585	0,0063	0,00675	0,0072	0,00765	0,0081	0,00855
0,010 . .	0,005	0,0035	0,006	0,0065	0,007	0,0075	0,008	0,0085	0,009	0,0095
0,015 . .	0,0075	0,00825	0,009	0,00975	0,0105	0,01125	0,0120	0,01275	0,0135	0,01425
0,020 . .	0,01	0,011	0,012	0,013	0,014	0,015	0,016	0,017	0,018	0,019
0,025 . .	0,0125	0,01375	0,015	0,01625	0,0175	0,01875	0,020	0,02125	0,0225	0,02375
0,030 . .	0,015	0,0165	0,018	0,0195	0,021	0,0225	0,024	0,0255	0,027	0,0285
0,035 . .	0,0175	0,01925	0,021	0,02275	0,0245	0,02625	0,028	0,02975	0,0315	0,03225
0,040 . .	0,02	0,022	0,024	0,026	0,028	0,030	0,032	0,034	0,036	0,038
0,050 . .	0,0250	0,0275	0,030	0,0335	0,035	0,0375	0,040	0,0425	0,045	0,0475
0,060 . .	0,030	0,0330	0,036	0,039	0,042	0,045	0,048	0,051	0,054	0,057

point de départ une souris de 20 grammes. Ce tableau évite de faire des calculs chaque fois et il nous semble qu'il peut rendre des services.

Exemple : Si pour une souris de 20 gr. on doit injecter 0,005.

— — — — — 47 gr. — — 0,00425.

Réiproquement, si on veut ramener à une souris de 20 grammes toutes les observations faites sur des souris d'un poids différent (c'est ce que nous avons fait), ce tableau permet de trouver rapidement les chiffres correspondants.

20 gr.	21 gr.	22 gr.	23 gr.	24 gr.	25 gr.	26 gr.	27 gr.	28 gr.	29 gr.	30 gr.
0,0005	0,000525	0,000550	0,000575	0,0006	0,000625	0,000650	0,000675	0,0007	0,000725	0,000750
0,001	0,00105	0,00110	0,00115	0,00120	0,00125	0,00130	0,00135	0,00140	0,00145	0,00150
0,002	0,0021	0,0022	0,0023	0,0024	0,0025	0,0026	0,0027	0,0028	0,0029	0,0030
0,003	0,00315	0,00330	0,00345	0,0036	0,00375	0,0039	0,00405	0,0042	0,00435	0,0045
0,004	0,0042	0,0044	0,0046	0,0048	0,0050	0,0052	0,0054	0,0056	0,0058	0,0060
0,005	0,00525	0,00550	0,00575	0,006	0,00625	0,00650	0,00675	0,007	0,00725	0,00750
0,006	0,0063	0,0066	0,0069	0,0072	0,0075	0,0078	0,0081	0,0084	0,0087	0,0090
0,007	0,00735	0,0077	0,00805	0,00840	0,00875	0,0091	0,00945	0,0098	0,01015	0,01045
0,008	0,0084	0,0088	0,0092	0,0096	0,010	0,0104	0,0108	0,0112	0,0116	0,0120
0,009	0,00945	0,0099	0,01035	0,01080	0,01125	0,0117	0,01215	0,0125	0,01305	0,01350
0,01	0,0105	0,0110	0,0115	0,0120	0,0125	0,0130	0,0135	0,0140	0,0145	0,0150
0,015	0,01575	0,01650	0,01725	0,018	0,01875	0,01950	0,02025	0,02100	0,02175	0,0225
0,02	0,0210	0,022	0,023	0,024	0,025	0,026	0,027	0,028	0,029	0,030
0,025	0,02625	0,02750	0,02875	0,03	0,03125	0,03250	0,03375	0,035	0,03625	0,03750
0,030	0,0315	0,033	0,0345	0,036	0,0375	0,039	0,0405	0,042	0,0435	0,045
0,035	0,03675	0,0385	0,04025	0,042	0,04375	0,04550	0,04725	0,049	0,05075	0,05250
0,040	0,042	0,044	0,046	0,048	0,050	0,052	0,054	0,056	0,058	0,060
0,050	0,0525	0,055	0,0575	0,06	0,0625	0,065	0,0675	0,07	0,0725	0,075
0,060	0,063	0,066	0,069	0,072	0,075	0,078	0,081	0,084	0,087	0,090

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

I. — L'ORIGINE DE LA PESTE ENDÉMIQUE

par D. ZABOLOTNY.

(Avec les planches VII-X.)

(Institut de Médecine expérimentale de Petrograd.)

Historique.

La découverte du bacille de la peste, faite en 1894 par Yersin et Kitasato, inaugura l'ère des recherches scientifiques sur la peste.

L'épidémie de 1897 donna l'occasion d'approfondir l'étude clinique, épidémiologique et anatomo-pathologique, ainsi que d'élaborer le principe de la prophylaxie rationnelle, des injections préventives et de la sérothérapie.

Les travaux de Yersin, Roux, Calmette, Simond, Borrel, Dujardin-Beaumetz, Batzarow, Haffkine, ainsi que ceux des missions scientifiques ayant séjourné pendant l'épidémie de peste à Bombay (Koch, Gaffky, Pfeiffer, Stiecker, Dieudonné, Albrecht, Ghon, Muller, Wyssokowitch et autres), contribuèrent à éclaircir les questions relatives à la pathogénie de la peste. Ses modes de propagation à travers le monde attirèrent l'attention des épidémiologistes.

A plusieurs reprises la peste a visité des villes européennes (Oporto, Lisbonne, Glasgow, Naples, Marseille, Odessa, Batoum, Constantinople, etc.).

Il a été établi que ce sont les rats se trouvant sur des bateaux qui transportent la peste. Après l'épidémie des Indes, qui dura jusqu'à ces dernières années, on a eu l'occasion d'observer la peste en Mandchourie (1910-1911), en Amérique du Sud, en Chine, au Japon, etc.

Plus récemment, après 1899, la peste a éclaté, à plusieurs reprises, dans le Sud-Ouest de la Russie, notamment dans les steppes des Kirguises.

Voici la marche, dans l'ordre chronologique, de la peste en Russie.

	Malades	Morts
1899.	88	84
1900-1901.	482	167
1902.	38	25
1903.	45	41
1904.	7	7
1905.	659	621
1906.	8	8
1907.	23	17
1908.	12	10
1910.	226	180
1911.	298	268
1912.	74	58
1913.	12	10
Total	1.758	1.581

Si l'on ajoute les cas s'étant produits en 1914, on obtient un total de 1.931 cas, dont 152 (7,30 p. 100) ont guéri. Sur les 81 localités atteintes par la peste, 71 se trouvaient dans les steppes des Kirguises (gouvernement d'Astrakhan) : il y eut 1.772 cas ; 1.694 sont morts et 72 (4 p. 100) seulement ont guéri. En présence de ces foyers permanents de peste, des recherches systématiques furent organisées par l'Institut de Médecine expérimentale. Au cours de trois années de travail dans les endroits infestés, des documents importants ont été réunis ; nous allons les exposer ici brièvement.

Les foyers endémiques.

Depuis longtemps on connaît des foyers endémiques de peste aux Indes, en Mongolie orientale, en Afrique allemande, dans le Sud-Ouest de la Russie, etc. ; mais les causes des explosions périodiques des épidémies étaient insuffisamment connues. Grâce aux importants travaux de la Commission anglaise aux Indes, de R. Koch en Afrique, des savants japonais au Japon, etc., une corrélation a été constatée entre la peste humaine et l'épidémie des rats.

C'est le *Pulex Cheopis* qui a été reconnu comme l'agent intermédiaire entre l'homme et le rat. Le mécanisme de la transmission de la peste a été étudié par Simmond, Werbitzky,

M^c Coy, Martin, Petrie et plusieurs autres savants. Ces recherches ont mis au clair le rôle de l'espèce murine dans la propagation de la peste.

Au point de vue épidémiologique, les pays où les rats sont rares et où néanmoins la peste apparaît presque tous les ans, offrent un intérêt tout particulier. C'est le cas de la Mandchourie et des steppes situées à l'ouest de la Volga.

En Mandchourie et en Mongolie orientale, on a constaté il y a longtemps une maladie épidélique des « tarabaganes », rongeurs sauvages (*Arctomys bobac-marmotte*), transmissible aux hommes.

Les recherches des médecins russes (Bieliajsky, Rechennikoff, Skschewan, Talko-Grynzewitch, Podbielsky, Doudchenko, Barykin, Tchausow et autres) ont projeté une lumière sur cette maladie, au point de vue épidémiologique et clinique.

A la suite de nombreuses observations indiquant que la peste humaine était consécutive au contact avec des « tarabaganes » malades ou morts, nous avons émis l'hypothèse que ce sont des rongeurs sauvages (*Tarabaganes*, spermophiles, etc.) qui jouent le rôle principal dans la conservation du virus pesteux dans la nature.

La grande épidémie de peste pneumonique de 1911, en Mandchourie, a permis à l'expédition scientifique russe d'établir bactériologiquement la nature pesteuse de la maladie des tarabaganes. Les expéditions organisées par l'Institut de médecine expérimentale dans les foyers endémiques de la peste, dans le Sud-Ouest de la Russie, ont établi la nature pesteuse de l'épidémie spermophile et murine ; cette épidémie, qui a duré plusieurs années, précédé des explosions de la peste chez les indigènes.

La peste des tarabaganes.

Les « tarabaganes » (*Arctomys bobac s. sibirica*) habitent la Transbaïkalie, la Mongolie et la Mandchourie. La zone de propagation commence en Sibérie, au nord, et au Khinghan, à l'ouest, pour finir dans le Thibet au sud et dans l'Oural à l'ouest. Les tarabaganes creusent leurs trous à 3 mètres de profondeur dans le sol ; ils se nourrissent de racines et d'herbe. En

septembre, ils s'endorment pour tout l'hiver. En avril, ils donnent naissance à deux ou quatre petits. Un grand nombre d'animaux et d'oiseaux carnivores se nourrissent de tarabaganes.

La maladie des tarabaganes est bien connue des Mongols et des Bouriates qui ne touchent pas à ces animaux quand ils sont malades. Les chasseurs detarabaganes utilisent la graisse et la peau; leur fourrure sert à faire des pelisses. Chaque année on exporte à Leipzig 4 à 5 millions de peaux de tarabaganes. Plusieurs faits épidémiologiques indiquent que la peste humaine est souvent précédée d'une maladie des tarabaganes.

Au mois de juin 1911, on a trouvé plusieurs tarabaganes atteints de peste bubonique et pneumonique. Nous avons isolé chez eux un bacille qui se montra identique à celui de la peste.

Le premier tarabagane malade, trouvé près de la station Borsia, par Issaew, et examiné par Tchourilina et moi, a présenté (planche VII) des bubons profonds au cou, des foyers hémorragiques aux poumons et quelques nodules dans le foie et dans la rate. Les frottis du sang, du bubon, du foie et de la rate, préparés aussitôt après la mort, montrèrent de nombreux bacilles caractéristiques. L'ensemencement du sang et des organes a donné les cultures pures de bacilles pesteux. Inoculés à des animaux de laboratoire (cobayes, souris), à des tarabaganes et à des spermophiles, ces bacilles donnèrent lieu à des lésions caractéristiques (bubons, nodules, hémorragies). L'infection par la voie respiratoire a provoqué une pneumonie pesteuse.

La même année, M. Pissemsky a trouvé des bacilles pesteux chez des tarabaganes au voisinage d'Araboulak et du lac Schaborda (Transbaikalie).

Pendant la dernière épidémie de peste, qui a eu lieu en Mandchourie, en 1921, on a constaté une épidémie parmi les tarabaganes; un certain nombre de ces derniers sont morts de peste bubonique avec nodules et bacilles de Yersin dans les organes. Des renseignements recueillis il résulte que l'épidémie des tarabaganes a précédé celle des personnes; les chasseurs de tarabaganes furent les premiers atteints de la peste (pl. VIII et IX).

La peste des spermophiles.

L'endémicité de la peste dans les steppes du Sud-Ouest de la Russie (pl. X) est due aux spermophiles (*Spermophilus musicus* et *Spermophilus rufescens*) sujets à une épizootie spontanée.

Après les résultats positifs obtenus par Berdnikoff et surtout par Deminsky (ce dernier s'étant infecté, est mort au cours de ses recherches), on a constaté, l'année suivante, une grande épizootie pesteuse parmi les spermophiles. Commencée au mois de mai, l'épizootie a atteint son maximum au mois de juin ; elle diminua d'intensité en juillet et se termina au mois d'août 1913.

Cette épizootie a pris une très grande extension : les districts de Tchernojarsky (village de Zawetnoje), les steppes des Kalmouks, le district de Tzaritzine (gouvernement de Saratow), le village de Pestchanka, le district de Tzarew (gouvernement d'Astrakhan), les villages de Djanibek, d'Elton, de Gitkour, les pays du Don et de l'Oural furent parmi les plus infectés.

On a trouvé plusieurs milliers de spermophiles morts ou malades. Plus de trois cents examinés soigneusement ont présenté une forme bubonique ou pneumonique de peste (planche VII). Les cultures obtenues ont pu être identifiées avec le bacille de la peste humaine (aspect des cultures, examens sérologique et anatomo-pathologique, inoculation aux animaux).

Les trous et les nids des spermophiles fourmillent d'habitude de puces ; leur peau est couverte de tiques.

Les puces des spermophiles, spécialement étudiées par le professeur Wagner, piquent aussi l'homme ; cela a été établi par les expériences d'Aristarkhowa, de Denisowa et d'autres. Le laboratoire de Tzaritzine, dirigé par le docteur Tchourilina, a examiné, en l'espace d'une année, 5.338 animaux (4.506 spermophiles, 3.677 souris) ; dans ce nombre, il fut trouvé 45 spermophiles pestiférés.

Dans le laboratoire de Zawetnoje, en trois mois on autopsia 4.045 rongeurs ; il fut obtenu 62 cultures typiques de bacilles pestueux.

Au laboratoire de Djanybek, dirigé par Dolgowa, il fut examiné 400 spermophiles et isolé 40 cultures pesteuses.

A Djambeita, le docteur Kolzow fit 1.500 autopsies de rongeurs. Il a isolé quatre fois le bacille pesteux. Pendant la période des recherches, il y eut plusieurs cas de peste parmi les hommes.

Pendant l'épidémie à Gitkour, en juin, il fut enregistré 11 cas de peste pneumonique et 2 cas de peste bubonique.

A Tzatza, en juillet, il y eut 4 cas de peste bubonique.

A Talowka, en août, il y eut quelques cas de peste bubonique.

A Nowopetrowka, Kalatsch, Gromoslawka, près de Tzaritzine, dans le pays du Don, en octobre 1913, il y eut 65 cas de peste pneumonique et 2 cas de peste bubonique.

Aux bords de l'Oural (Issim-Tubé, Kalmykow, Touleké, Sarbaze, etc.), il y eut, en octobre et en novembre 1913, 404 cas de peste pneumonique et 2 cas de peste bubonique.

Il a été constaté que les premiers cas de peste humaine avaient eu lieu dans les endroits où il y avait une épidémie de spermophiles. Les premiers malades étaient des gardes champêtres, « sousliatniks », ayant été en contact avec les spermophiles.

Quant aux épidémies de l'automne et de l'hiver (Don, Oural), elles sont caractérisées par la forme pneumonique. La maladie se propage de l'homme à l'homme dans des habitations surpeuplées. Les spermophiles du mois d'août sont déjà en hibernation, et le contact avec l'homme ne s'effectue que très rarement.

La peste murine.

L'étude épidémiologique, faite aux bords de l'Oural (pl. X), a donné des résultats définitifs quant aux causes des épidémies d'hiver. Ce sont les souris champêtres migratrices qui transportent le virus pesteux dans les maisons recouvertes de foin. Plusieurs souris mortes de peste furent trouvées dans des amas de foin et dans les maisons (zemlianka).

Les recherches de Koltzow et de Tikhomirov ont montré que l'épidémie des souris du mois de septembre précédait l'épidémie humaine qui éclata fin octobre.

Les recherches récentes de Nikanoroff ont apporté des

preuves nouvelles au sujet du rôle des souris des champs et des souris domestiques dans la propagation de la peste.

Cet auteur a constaté plusieurs cas de peste parmi les souris; celles-ci ont présenté des bubons, des hémorragies, des nodules dans les organes d'où il a pu isoler le bacille pesteux.

La peste des chameaux.

Des observations très intéressantes ont été faites par Deminsky, Klodnitzky, Schoukiewitch, Nikanoroff sur la peste des chameaux. Les chameaux atteints de peste infectent les hommes qui sont appelés à dépecer leurs corps. Six fois le bacille de la peste fut isolé chez des chameaux suspects. Ces animaux sont réfractaires à l'inoculation expérimentale. On ignore encore comment ils s'infectent dans les conditions naturelles. Ce doit être soit la nourriture qui, infectée par les rongeurs transmet le virus pesteux aux chameaux, soit par les insectes. Le rôle épidémiologique des chameaux infectés est très limité, en comparaison avec le rôle des rongeurs qui sont les principaux agents des épidémies.

CONCLUSIONS

1^o Dans les foyers de peste endémique, en Mongolie, en Transbaïkalie et dans les steppes des Kirguises, on a constaté, par les moyens bactériologiques, des épizooties étendues et permanentes chez des rongeurs sauvages (tarabaganes, spermophiles, souris).

2^o Très sensibles à l'infection, les rongeurs sauvages conservent le virus pesteux dans la nature et deviennent ainsi la source des épidémies chez l'homme.

3^o Les cas primaires chez l'homme peuvent être dus au contact des animaux malades ou morts ou bien aux insectes intermédiaires. L'infection de la peau donne lieu à la forme bubonique; celle des muqueuses donne lieu à la forme pneumonique.

4^o La marche de l'épidémie à bubons dépend de l'infection

par la peau (puces) et de l'infection par gouttelettes pendant l'épidémie de la peste pneumonique.

5° L'évolution des épidémies mixtes (bubonique et pneumonique) s'explique par la présence des pneumonies secondaires qui facilitent l'apparition des cas primaires.

6° Dans les cadavres des hommes et des animaux, le bacille pesteux peut se conserver en hiver pendant plus de six mois; en été, à cause de la putréfaction, il peut se conserver pendant un mois.

7° Les chameaux s'infectent par la nourriture ou par les insectes et peuvent provoquer une épidémie chez l'homme.

8° Les spermophiles atteints de peste sont la source des épidémies d'été, tandis que, en automne et en hiver, quand les spermophiles sont en hibernation, ce sont les souris qui, se dirigeant vers les habitations humaines, jouent le rôle prédominant dans l'éclosion de la peste.

9° La distribution géographique et la parasitologie des rongeurs sauvages ont une grande importance pour l'étude de la peste endémique.

10° Les conditions sociales de la population, l'entassement dans des masures, le manque de vêtements, la culture primitive des indigènes sont autant de facteurs qui facilitent les épidémies.

(A la mémoire d'Elie Metchnikoff.)

BIBLIOGRAPHIE RUSSE

- [1] D. ZABOLOTNY. *La peste (pestis bubonica)*. Bactériologie, épidémiologie, pathogénie, prophylaxie. Petrograd, 1907.
- [2] *La peste à Odessa*, 1910. Petrograd, 1912.
- [3] ISSAEW. *La peste d'Astrakhan*. Petrograd, 1907.
- [4] *Les travaux du Congrès contre la peste à Astrakhan*, 1910.
- [5] BOGOUTZKY. *L'épidémie de la peste à Kharbine*, 1910-1911.
- [6] *Les travaux du Congrès pour combattre la peste à Samara*, 1914.
- [7] D. ZABOLOTNY. *La peste pneumonique en Mandchourie*. Petrograd, 1915.
- [8] *Report of international plague conference*. Mukden, 1914.
- [9] *Procès-verbaux de la Conférence internationale sanitaire*. Paris, 1912.
- [10] *Archives des sciences biologiques*, 1922.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE VII

Peste spontanée des tarabaganes et des spermophiles.

- 1, Bubons du cou de tarabagane.
- 2, Hémorragies du poumon de tarabagane.
- 3, Bubon inguinal de spermophile.
- 4, Hémorragies du poumon de spermophile.
- 5, Hémorragies de l'intestin de spermophile.
- 6, Nodules dans la rate de spermophiles.
- 7 et 8, Nodules dans le poumon de spermophiles.
- 9 et 10, Nodules dans le foie de spermophiles.

PLANCHE VIII

Cas buboniques et pneumoniques de la peste de l'homme.

- 1, 3, 4 et 6, Coupes de bubons.
- 2, Laryngite pesteuse.
- 5, Coupe d'un poumon de singe (pneumonie pesteuse).

PLANCHE IX

Parasites du tarabagane.

- 1, *Pulex Silantiewi* Wagn.
- 2, 3, Poux.
- 4, Tique.

PLANCHE X

Carte du foyer endémique à l'embouchure du Volga.

N. B. — Au lieu de Jouriew, lire Gouriew.

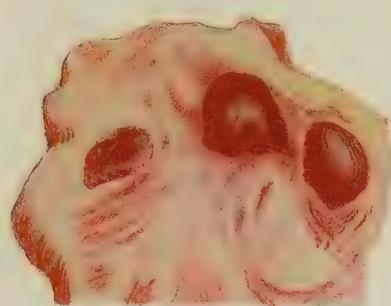
Le Gérant : G. MASSON.



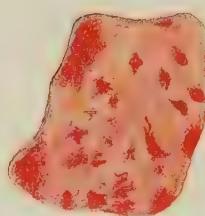
Singe VI



Singe IX



1



2.



3.



4.



5



6.



7.



8.



9.



10

